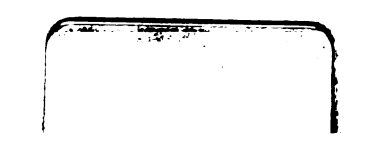
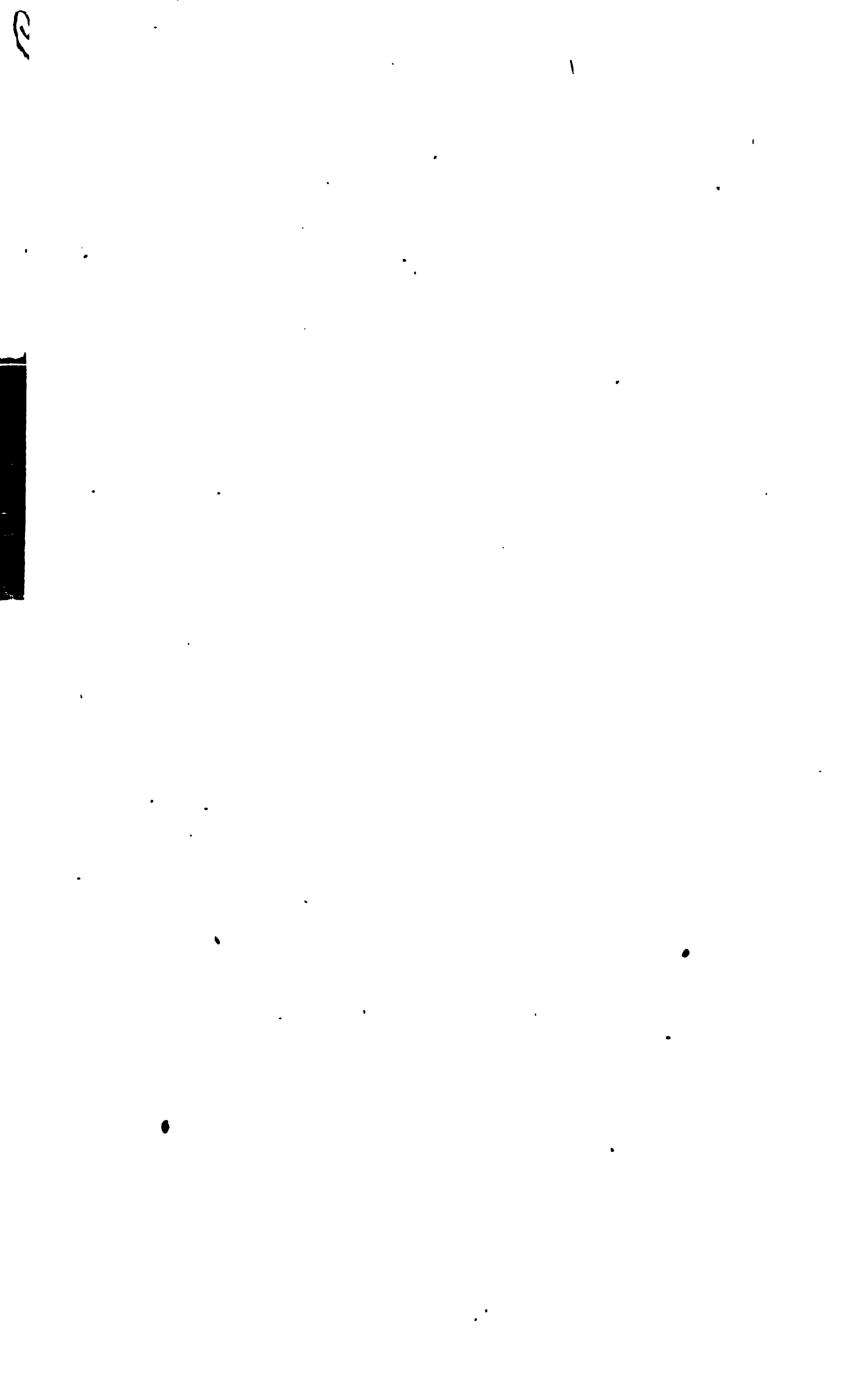

UC-NRLF
B 3 729 965







ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

TOME XI

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE.

Secrétaires de la rédaction : CH. ACHARD, R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME ONZIÈME. — 1899

Contenant 17 planches en noir et en couleurs
et 64 figures dans le texte.

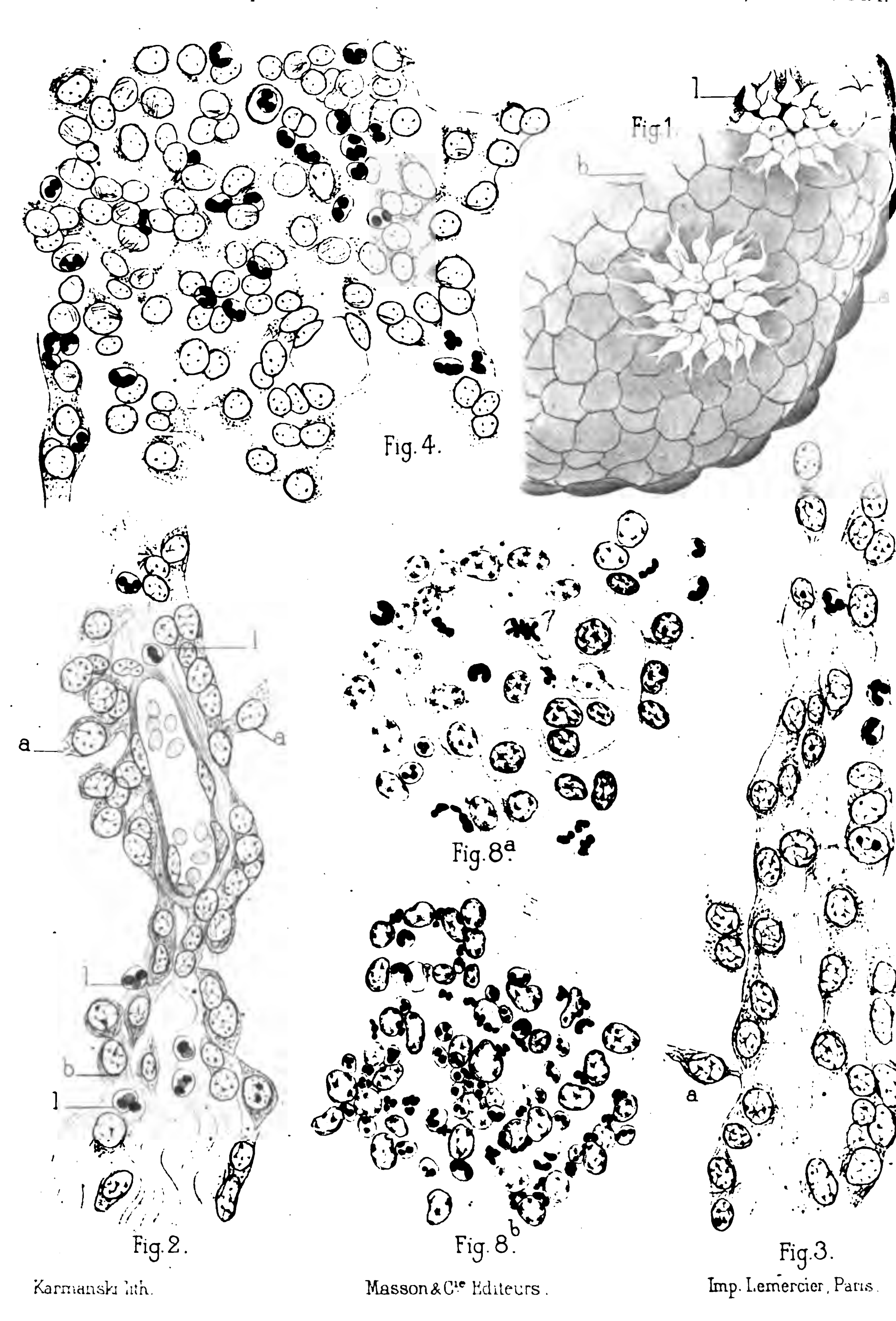
PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1899



Karmanski lith. Masson & Cie Editeurs. Imp. Lemercier, Paris.

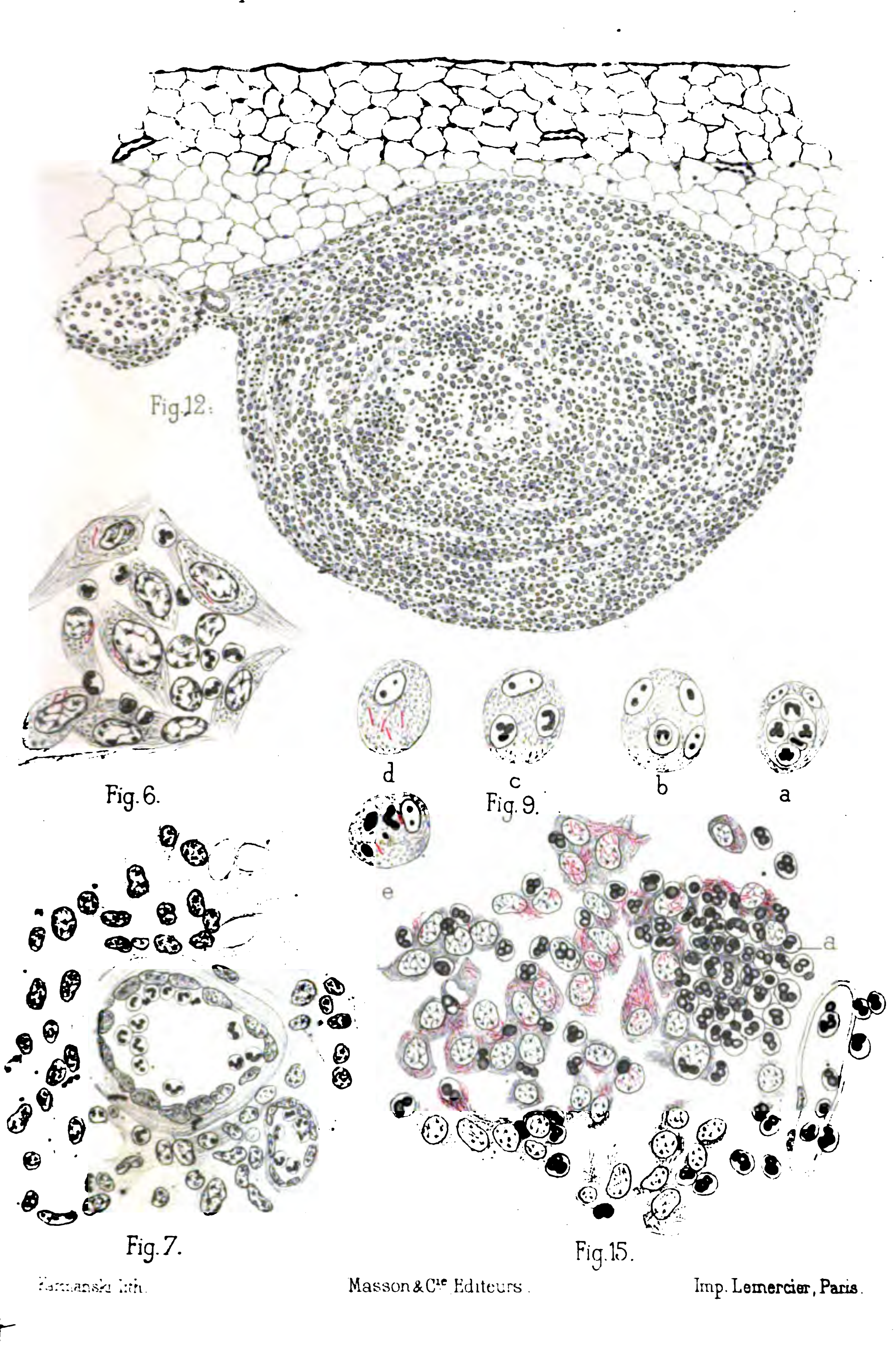


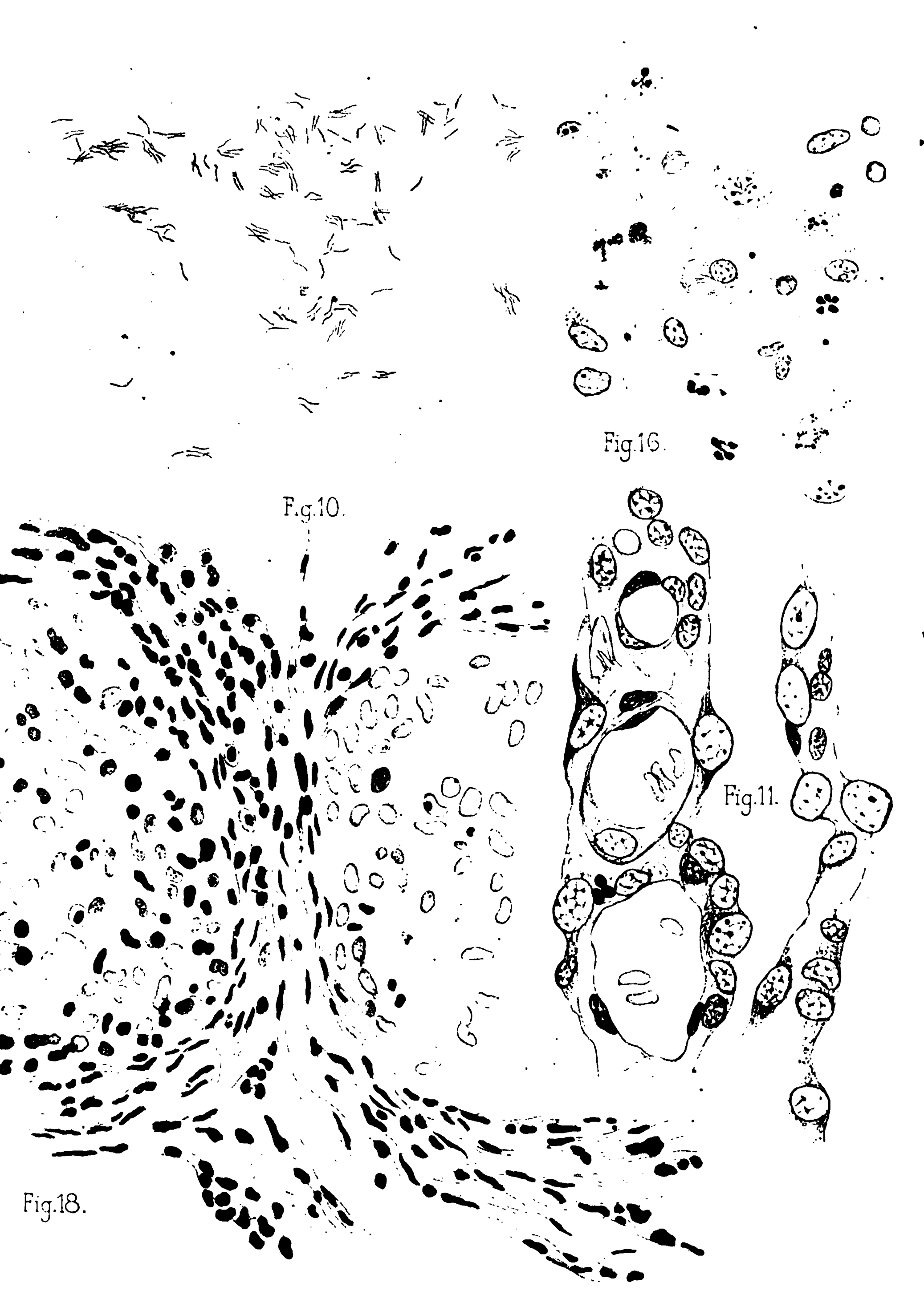
Fig. 6.

Fig. 9.

Fig. 7.

Fig. 15.

Karmanski lith. Masson & Cie Editeurs. Imp. Lemercier, Paris.



Karmanski lith. Masson & Cie Editeurs Imp. Lemercier, Paris


Fig.13.
Fig.15.
Fig.14.
Fig.17.
Fig.19.

11e Année. Janvier 1899. N° 1.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR L'HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE ET L'ACTION CURATIVE DE LA TUBERCULINE[1]

Par le Dr A. BRODEN

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN)

PLANCHES I A IV

INTRODUCTION

Depuis quelque temps, M. le professeur Denys étudie à l'Institut de bactériologie de Louvain une tuberculine qui semble exercer une influence des plus favorables sur la tuberculose canine et humaine.

Des chiens, inoculés avec des bacilles de tuberculose et traités aux injections de tuberculine, guérissent, tandis que les chiens témoins deviennent cachectiques et succombent.

Notre intention première était d'étudier le néoplasme tuberculeux chez les animaux ainsi traités, et de le comparer aux altérations des animaux témoins. Par cette étude nous aurions voulu fixer la part qui revient dans la défense de l'organisme aux différents éléments du tubercule : cel-

1. Mémoire déposé le 1er juin 1898 au Ministère de l'intérieur et de l'instruction publique pour le concours des Bourses de voyage et agréé par le Jury.

lules géantes, cellules épithélioïdes, cellules fixes, cellules lymphatiques.

Mais, à peine avions-nous entrepris cette tâche, que nous nous aperçûmes qu'elle était irréalisable aussi longtemps qu'on n'avait pas établi d'une façon nette la genèse du tubercule; tant que l'on ne connaissait pas l'origine des différents éléments qui entrent dans sa composition, il était impossible de fixer le rôle de ceux-ci.

Aussi, avant de définir la part que prennent les différents éléments du tubercule dans la lutte contre l'infection tuberculeuse, avons-nous senti la nécessité d'étudier la genèse du nodule tuberculeux.

Notre travail comprendra donc deux parties :

I[re] PARTIE. — *Genèse du tubercule.*

II[e] PARTIE. — *Lutte de l'organisme contre le bacille chez les animaux traités au moyen de la tuberculine.*

I[re] PARTIE

HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

I. — HISTORIQUE

Si nous remontons aux plus anciennes recherches sur la genèse du tubercule, nous voyons qu'on le considérait, de même que beaucoup d'autres produits, comme dérivant d'une exsudation liquide.

C'est ainsi qu'Andral (1) et Cruveilhier (2) considéraient le tubercule non pas comme un tissu pathologique, mais comme une sécrétion vicieuse, demi-liquide, semblable au pus, et formant par concrétion la granulation tuberculeuse.

Mais quand la doctrine professant que toute cellule de l'économie provenait d'un élément cellulaire préexistant fut établie, la genèse du tubercule lui-même fut cherchée dans les éléments cellulaires.

A partir de ce moment les opinions les plus diverses ne cessèrent d'être exprimées à ce sujet.

C'est ainsi que Virchow (3) donna du tubercule une description détaillée qui, pendant longtemps, régna en maîtresse dans la science : le tubercule est un produit formé d'un amas de petites cellules arrondies, à protoplasme généralement très mince, semblables aux cellules lymphatiques de la rate ou des ganglions lymphatiques. A côté de ces petites cellules, Virchow en décrit de très grandes ayant jusqu'à 30 noyaux.

Quant au tissu qui donne naissance à la néoformation tuberculeuse, le savant allemand affirme catégoriquement que le tissu conjonctif est partout la matrice du tubercule.

A ces recherches célèbres devaient succéder bientôt des observations plus précises et plus détaillées.

Langhans (4) l'un des premiers fit une étude soignée des cellules géantes, que, depuis lors, l'on désigne souvent sous son nom, bien qu'avant lui E. Wagner (5) eût déjà signalé ces éléments.

A côté des cellules géantes, Langhans signala dans le tubercule d'autres éléments uninucléaires, mais plus grands que les cellules ordinaires et qu'on devait plus tard désigner sous le nom de cellules épithélioïdes.

Bientôt après, Köster (6), dans un travail sur la tuberculose des articulations, y trouva des tubercules identiques comme structure à ceux décrits par Virchow.

L'année suivante, E. Wagner (7), poussant plus loin l'assimilation du tubercule à une production lymphoïde, faite d'abord par Virchow, ne trouva d'autres différences entre le follicule lymphatique et le tubercule que l'absence de vaisseaux dans le premier.

Ce fut alors que Schüppel (8) donna du tubercule une description que l'on enseigne encore comme typique aujourd'hui : au centre une cellule géante, tout autour, des cellules volumineuses, épithélioïdes, à gros noyaux vésiculeux, se colorant faiblement, et à la périphérie, de petites cellules rondes, lymphatiques.

C'est aussi vers cette période — année 1870 et suivantes — que l'on commença à envisager de plus près la question

bien délicate de la nature des cellules donnant naissance aux éléments du nodule tuberculeux.

Tandis que Lübimov (9) soutenait que les éléments du tubercule provenaient tous des cellules fixes, Ziegler (10), dans un travail qu'il devait répudier plus tard, se prononçait pour une origine bien différente.

Introduisant dans la cavité péritonéale de chiens ou de lapins de petites chambres en verre, le savant allemand les trouvait remplies après quelque temps de tissu organisé. Ne connaissant d'autres éléments mobiles pouvant arriver entre les deux lamelles que les globules blancs du sang, Ziegler en conclut que ces derniers sont capables de se fixer dans les tissus et de subir une métamorphose progressive.

Appliquant alors ces données à la genèse du tubercule, il n'hésite pas à dire que tous les éléments qui le composent, proviennent en dernière analyse des globules blancs sortis du sang, lesquels pourraient ainsi former des cellules épithéloïdes et des cellules géantes.

Cette opinion fut admise par Hip. Martin (11) qui, étudiant sur les séreuses et principalement sur l'épiploon la structure du nodule tuberculeux, le fit dériver uniquement des cellules lymphatiques.

Vers la même époque Kiener (12), s'occupant de recherches identiques sur des organes analogues, assigna au tubercule une origine mixte : contribuent à le former non seulement les cellules lymphatiques, mais encore les éléments fixes de l'épiploon, cellules endothéliales et cellules plates et lamelleuses de la profondeur.

Après eux, J. Arnold (13), dans différents travaux sur la tuberculose des poumons, des reins, etc., professe l'opinion que dans la néoformation tuberculeuse les éléments fixes jouent le rôle principal.

L'auteur avait constaté, en effet, des figures de karyokinèse même dans les cellules épithéliales et glandulaires du poumon et du rein, et n'hésita donc pas à dire que même ces éléments donnent naissance aux cellules du tubercule.

Nous en arrivons ainsi à l'importante communication de

R. Koch (14) annonçant la découverte du bacille de la tuberculose et donnant un aperçu sommaire des lésions qu'il peut provoquer.

L'illustre savant, qu'il injectât une culture soit dans le sang, soit dans le péritoine, avait constaté que les bacilles de la tuberculose sont pris par les globules blancs du sang.

Envisageant alors la genèse du tubercule dans les tissus, Koch se demanda si les cellules migratiles, qui absorbent d'abord les bacilles, pouvaient se fixer dans les organes, ou bien si les leucocytes succombaient et cédaient leur proie aux cellules fixes.

Influencé peut-être par les expériences de Cohnheim et de Ziegler sur la diapédèse, l'auteur n'hésita pas à dire : le leucocyte avec le bacille se fixe dans les tissus, et, par division nucléaire successive, finit par produire la cellule géante.

Quant aux cellules épithélioïdes, elles se produiraient sous l'action du poison sécrété par les bacilles, et dériveraient des éléments fixes, ou même ne seraient que des éléments migratiles.

A cette découverte importante allait succéder une série de travaux.

En effet, quoique, en 1865, bien longtemps avant Koch, Villemin eût prouvé l'inoculabilité de la tuberculose, maintenant que l'on possédait à l'état de culture pure le germe donnant naissance à la maladie, l'expérimentation sur les animaux pouvait être plus facile et plus précise.

L'année suivante déjà, en 1885, Baumgarten (15) publia un travail important sur la tuberculose expérimentale de différents organes, mais principalement de l'iris et de la cornée.

Dans les premiers jours qui suivent l'inoculation des bacilles dans la chambre antérieure de l'œil chez le lapin, pas de phénomènes remarquables. La plaie cornéenne se cicatrise, et dans la chambre antérieure se produit l'enkystement du fragment de tissu tuberculeux introduit. Les bacilles pullulent ensuite. Au 5e jour, ils apparaissent dans l'iris où ils provoquent de rares figures de division dans les éléments fixes. Au 7e, 8e et surtout au 9e jour, ils produi-

sent une division très active, dans les cellules fixes du tissu conjonctif, les cellules endothéliales des vaisseaux et les cellules épithéliales des deux faces de l'iris.

Les jeunes cellules qui se forment ainsi deviennent des cellules épithélioïdes, à gros noyau clair, ovalaire, vésiculeux, analogue à celui des cellules fixes dont elles dérivent.

C'est alors seulement que, d'après l'auteur, apparaissent les leucocytes polynucléaires ou mononucléaires qui, jamais, ne présentent de figures de karyokinèse.

Dans la cornée et dans tous les organes où il se produit des tubercules par voie métastatique, le savant allemand arrive aux mêmes conclusions.

Cet important travail semblait devoir trancher la question d'une façon définitive. En effet, Baumgarten affirmait que le rôle assigné jusqu'alors aux leucocytes dans la néoformation tuberculeuse ne leur appartenait pas; qu'au contraire, les éléments fixes étaient les principaux facteurs, à côté desquels les globules blancs ne figuraient que pour masquer la véritable structure du nodule tuberculeux.

Malheureusement, ces conclusions, bien légitimes pourtant, ne furent pas admises par tous les auteurs.

En 1888, Metschnikoff (16) qui, déjà, dans quelques travaux antérieurs, avait attiré l'attention sur le rôle joué par les globules blancs du sang dans l'infection, publia un travail sur les cellules géantes tuberculeuses.

Il arrive à la conclusion que ces éléments sont des types de phagocytes, qu'ils englobent les bacilles, sur lesquels ils exercent une action bactéricide, qui les fait dégénérer ; qu'ils peuvent se diviser en cellules plus petites, qu'ils sont doués de mouvements amœboïdes.

Depuis lors, Metschnikoff est demeuré le défenseur acharné de la théorie attribuant aux cellules du tubercule une origine lymphatique, et le rôle principal reviendrait, d'après lui, aux grands phagocytes mononucléaires, qu'il désigne sous le nom générique de macrophages.

Ces grands phagocytes mononucléaires, sont les grands leucocytes mononucléaires ou des éléments fixes devenus mobiles.

Quant aux figures de division qu'on rencontre dans les organes des animaux tuberculeux, Metschnikoff ne leur attribue aucun rôle et cette prolifération ne servirait qu'à la régénération des éléments préexistants.

Cette opinion fut soutenue par Yersin (17) et développée par les élèves de Metschnikoff, Stchastny (18), Tchistovitch (19) et d'autres encore.

Dans une étude sur la tuberculose péritonéale, Dobroklonski (20) arrive à la conclusion « que les premières traces de formation des tubercules dans le péritoine se manifestent par une prolifération des cellules fixes du tissu conjonctif se faisant par division soit directe, soit indirecte. Ce n'est que plus tard que le tubercule est envahi par des cellules lymphoïdes, ce qui vient compliquer la structure primitive du tubercule.

Au Congrès de la tuberculose, à Berlin, Ziegler, revenant sur son ancienne manière de voir, conclut, dans son rapport, que dans la formation du tissu inflammatoire, les leucocytes jouent un rôle purement passif, qu'ils sont voués à la destruction par fragmentation du noyau, dont les restes sont englobés pour [la plupart par les cellules épithélioïdes de granulation.

Il était autorisé à poser ces conclusions par les travaux de Scheltema, Marchand, Grawitz, Nikiforoff, Bardenheuer et bien d'autres.

Ces données s'appliquaient parfaitement aux néoformations tuberculeuses.

Pourtant, au même congrès, Gilbert et Girode (21), après des recherches sur la tuberculose hépatique expérimentale de lapin, développèrent une opinion analogue à celle de Metschnikoff.

De même Tripier (22), à ce même congrès, par des déductions histologiques, crut pouvoir conclure que seuls les globules blancs pouvaient donner naissance au tubercule.

Pilliet (23), après une étude de la tuberculose du foie, tâcha de concilier les théories de Baumgarten et de Metschnikoff, en attribuant un rôle à peu près égal aux leucocytes et aux éléments fixes.

Vers la même époque parut un important travail de Kostenitsch et de Volkow (24) sur la tuberculose de l'œil et du rein. Leurs recherches confirmèrent les résultats obtenus par Baumgarten, et voici comment les auteurs russes décrivent la marche du processus tuberculeux.

La première réaction de l'organisme se traduit par une exsudation plus ou moins abondante de globules blancs, entourant les bacilles, mais pas un seul de ceux-ci ne serait englobé par les leucocytes : *stade de leucocytose polynucléaire primitive.* Ces leucocytes subissent rapidement la destruction régressive, et c'est à ce moment que commence le deuxième stade, caractérisé par la *réaction des éléments fixes des tissus;* elle est indiquée par le gonflement des cellules, l'augmentation du nombre des noyaux et surtout par l'apparition des figures de division indirecte.

Le résultat de ce processus est de donner naissance aux cellules épithélioïdes qui englobent les bacilles, et même les débris des leucocytes.

Du 6e au 9e jour débute le troisième stade, la *leucocytose mononucléaire*, c'est-à-dire les leucocytes mononucléaires infiltrent le tubercule principalement à la périphérie.

Enfin, quand le tubercule arrive à la période de dégénérescence, de nécrose, se produit une deuxième infiltration par les leucocytes polynucléaires, *leucocytose polynucléaire secondaire.*

Comme on le voit, d'après les auteurs russes, d'accord en cela avec Baumgarten, le rôle prédominant dans la formation des tubercules est joué par les éléments fixes, et les globules blancs n'y font que des apparitions éphémères.

L'année suivante, en 1893, Straus (25), dans une étude sur l'histogénèse du tubercule, arriva également à la conclusion que c'est aux dépens des cellules fixes que s'édifie la néoformation tuberculeuse.

Vers la même époque, 1893-1894, Borrel (26), élève de Metschnikoff, publia deux travaux : *Sur la tuberculose pulmonaire expérimentale*, et *Sur la tuberculose expérimentale du rein.*

Dans cette étude, Borrel tâche de confirmer les idées

soutenues par son maître. Mais comme nous devrons rencontrer les affirmations de l'auteur dans un chapitre spécial, nous nous contenterons de dire ici que Borrel conclut : *toute cellule tuberculeuse est une cellule lymphatique*.

Concurremment avec le dernier travail de Borrel, parurent les *Traités d'anatomie pathologique* de Klebs (27) et Thoma (28), dans lesquels ces auteurs affirmèrent que l'origine des éléments constitutifs du tubercule était bien dans les cellules fixes.

En 1895, Leredde (29) et Péron (30), le premier dans une étude sur la tuberculose intestinale, le second sur la pleurésie tuberculeuse, se montrèrent partisans de la théorie de Metschnikoff. D'un autre côté, Welcker (31), dans des recherches sur le rôle phagocytaire des cellules géantes dans la tuberculose, voulut concilier les deux théories, en disant que : « die Epitheloidzellen des Tuberkeln entstehen theilweise aus den proliferierenden fixen Zellen, theilweise aus den grösseren Leukocyten ».

En 1896, Schieck (32) (« Ueber die ersten Stadien der Tüberkulose in Kaninchen cornea ») et Kockel (33) (« Histog. des miliären Tuberkels ») arrivent tous deux à la conclusion que les tubercules prennent naissance dans le tissu fixe : « Alle tuberkulösen Produkte in der Leber, dit Kockel, entstehen ausschlieslich durch Wucherung der Endothel- und Bindegewebszellen : eine Betheiligung der Leberepithelien und Leukocyten am Aufbau der tuberkulösen Gewebe ist unwarscheinlich ».

Enfin, dans ces derniers temps, Ch. Morel (34), au IVe Congrès français de médecine interne à Montpellier, soutint que dans le foie du lapin la néoformation tuberculeuse se produit aux dépens des leucocytes et des cellules endothéliales. Les cellules hépatiques resteraient indifférentes au début du processus. Plus tard, quand les tubercules sont déjà confluents, les cellules du foie subiraient l'atrophie.

Tout dernièrement Gilbert (35), au congrès de Madrid, communiquant le résultat de ses recherches sur la tuberculose du foie, se montra partisan de la théorie de Metschnikoff : d'après lui, les tubercules hépatiques sont formés

uniquement par les globules blancs, qui se transforment en cellules épithélioïdes et cellules géantes.

Dans cet exposé nous ne nous sommes pas occupé des cellules géantes. Ce n'est pas parce que l'accord s'est établi sur l'origine de ces éléments : celle-ci est tout aussi discutée que celle des cellules épithélioïdes. Mais comme uous n'avons pas rencontré de cellules géantes chez le chien, cette controverse ne présente pas d'intérêt spécial pour notre travail.

En résumé, la genèse du tubercule est encore très mal connue.

D'un côté, nous voyons des histologistes éminents (Köster, E. Wagner, Lübimow, Arnold, Baumgarten, Dobroklonski, Ziegler, Kostenitch et Volkow, Straus, Klebs, Thoma, Schieck, Kockel) le faire dériver du tissu conjonctif; — d'un autre côté, des observateurs tout aussi distingués (Hip. Martin, Koch, Cornil, Yersin, Metschnikoff et ses élèves, surtout Borrel, Péron, Leredde, Gilbert) le font provenir des cellules lymphatiques.

Enfin des opinions mixtes (Kiener, Welcker, Morel) admettent à la fois une origine fixe et une origine lymphatique.

Comme on le voit le désaccord le plus formel règne encore sur la genèse du tubercule.

Pour celui qui s'est occupé personnellement de la question cette divergence n'est pas étonnante.

En effet, cette étude est enveloppée de grandes difficultés. Elles n'ont fait qu'augmenter à partir du moment où l'on a émis l'opinion que les leucocytes pouvaient s'infiltrer dans les tissus et se transformer en éléments fixes.

Il suffit d'avoir examiné quelques coupes à travers des tissus infectés par le bacille de la tuberculose pour arriver à cette conclusion qu'il est impossible de jeter de la lumière sur ce problème délicat, si l'on persévère dans l'étude des objets ordinaires, avec les méthodes employées jusqu'à présent.

Une première condition qu'il faut absolument réaliser

d'après nous est le choix d'un tissu dont on peut scruter les détails à l'état frais, sans aucune préparation préalable.

Ce tissu nous l'avons trouvé dans l'épiploon fenêtré de divers mammifères : cobaye, chien, chèvre.

Grâce à sa minceur extrême, on peut étaler directement cette membrane sous le microscope sans la faire passer par les diverses préparations que nécessite l'examen de coupes fines.

En outre, grâce à la présence des ouvertures dont elle est perforée, on peut l'étudier en quelque sorte aussi bien de profil que de face. A l'avantage de sa minceur, l'épiploon joint celui d'une structure extrêmement simple.

Enfin, et cet avantage n'est pas le moindre, il peut être étudié à l'état vivant à la température du corps. Dans ces derniers temps en effet l'on a fait jouer un rôle important, dans la formation du tubercule, aux leucocytes, éléments caractérisés par leurs mouvements amœboïdes.

Comme nous l'avons dit plus haut, les animaux qui ont servi à notre étude sont le cobaye, le chien, la chèvre.

Après quelques recherches préalables, nous nous sommes aperçu que l'espèce la plus favorable pour notre étude était le chien. C'est par lui que nous allons commencer l'exposé de nos recherches.

Mais avant d'entreprendre l'étude des lésions que produit le bacille de la tuberculose dans le péritoine du chien, nous dirons quelques mots des différentes méthodes d'examen que nous avons employées.

II. — MÉTHODES EMPLOYÉES

Avant de sacrifier l'animal et pour suivre pas à pas la réaction si rapide, pour ainsi dire immédiate de l'organisme après l'injection des bacilles, nous faisons des *ponctions*, à différents intervalles.

La technique de cette opération est extrêmement simple. Il suffit d'enfoncer dans la cavité péritonéale, à travers une incision faite à la peau de la paroi abdominale antérieure, un tube en verre mince, effilé. Quelques légères manipula-

tions imprimées au petit tube ou une pression très faible exercée sur le ventre de l'animal suffisent d'ordinaire pour faire monter par l'extrémité capillaire de l'instrument une certaine quantité de liquide, variable suivant la richesse de l'exsudat.

Le liquide ainsi recueilli est examiné au microscope, après que les bords de la préparation ont été lutés pour empêcher la dessiccation.

Dans les cas où l'animal est sacrifié, nous commençons également par étudier l'exsudat, puis nous passons aux lésions macroscopiques, enfin nous examinons l'épiploon en détail. Nous en excisons une partie mince, fenêtrée autant que possible, que nous examinons au microscope à la chambre chaude, après avoir mis une goutte de sérum et luté la préparation. S'il y a lieu, nous prenons des dessins.

Quand on a observé dans ces conditions, et dès la première heure, les modifications survenant dans l'organisme sous l'influence du bacille spécifique; quand on a pu voir, sur des éléments vivants, les différences si nettes et si tranchées entre les globules blancs et les cellules fixes, la question ne peut plus faire de doute, et l'on est forcé de conclure comme nous le ferons à la fin de ce travail.

Nous croyons en effet que c'est pour n'avoir jamais examiné à l'état frais et à la température du corps les tissus infectés expérimentalement par le bacille, que les auteurs n'ont pu arriver jusqu'à présent à se mettre d'accord au sujet de l'histogénèse du tubercule.

Acide acétique et vert de méthyle. — Pour déceler la forme du noyau de certains éléments et en même temps leur nature fixe ou lymphatique, nous avons souvent traité un petit bout d'épiploon par une solution très diluée d'acide acétique, auquel le plus souvent nous ajoutions un peu de vert de méthyle.

Cette méthode nous a permis de découvrir des figures de division par voie indirecte sur des cellules endothéliales encore en place.

Eau physiologique. — Si l'on agite un morceau d'épiploon dans de l'eau physiologique à 37°, on le débarrasse de

la plus grande partie des globules blancs. Traitant ensuite la préparation par la série des alcools et colorant par l'hématoxyline, on obtient des préparations d'une grande netteté.

Alcool au 1/3. — Pour étudier la forme de certaines cellules, nous avons mis à macérer dans l'alcool au 1/3 un morceau d'épiploon. Le résidu de l'alcool est traité au vert de méthyle, à l'hématoxyline, ou même coloré pour les bacilles.

Coloration des bacilles. — Quand on veut voir la place qu'occupent les bacilles, et surtout les rapports qu'ils affectent avec les éléments cellulaires, on peut — tant que les tubercules ne sont pas trop gros, ou que l'épiploon n'est pas rétracté par suite de lésions encore plus avancées — on peut en étaler un morceau mince sur un porte-objet, laisser dessécher la préparation ou la traiter par la série des alcools.

On colore ensuite à la méthode de Ziehl-Gabbet ou à l'hématoxyline d'abord, au Ziehl ensuite.

Nitrate d'argent. — Un procédé très utile pour constater les modifications survenues dans la couche de cellules endothéliales qui recouvre tout l'épiploon consiste à imprégner celui-ci avec une solution de nitrate d'argent, à 1/2 ou 1 p. 100, par exemple.

Pour cela nous étalons sur une plaque en verre un morceau assez grand d'épiploon, en opérant rapidement pour empêcher la dessiccation. Nous versons le nitrate d'argent avec une certaine force, et nous le laissons agir pendant quelques instants; puis nous lavons à l'eau, nous humectons avec quelques gouttes de glycérine et nous exposons à la lumière pour obtenir la réduction.

Liquides fixateurs. — Nous avons employé pour fixer l'épiploon différents liquides suivant les résultats à obtenir.

S'agit-il d'obtenir rapidement quelques coupes transversales à travers une pièce intéressante, nous employons de préférence l'*alcool*, à des concentrations de plus en plus fortes. Nous passons ensuite par l'essence de girofle, la térébenthine et la paraffine : toutes ces manipulations, pour un morceau mince d'épiploon, ne demandent pas plus de 1 heure à 1 h. 1/2.

Malheureusement, l'alcool conserve mal les protoplasmes

cellulaires, qu'il rétracte trop violemment. Aussi, avons-nous toujours fait usage simultanément du *sublimé* en solution à 1 p. 100 dans l'eau physiologique. Nous laissions le tissu en contact avec le liquide fixateur, pendant un temps variable, suivant la grandeur et surtout l'épaisseur du morceau, mais ne dépassant jamais 12 heures,

Au sortir du bain de sublimé, lavage à l'eau, passage par la série des alcools, et les différents milieux nécessaires pour l'enrobage à la paraffine.

Enfin, pour rechercher les figures de division, nous avons eu recours à la *liqueur de Flemming*, ou même d'après la recommandation de Baumgarten, à la solution faible d'acide chromique, à laquelle nous ajoutions généralement 1 ou 2 p. 100 d'acide acétique.

Méthodes de coloration des bacilles. — Voici celles qui nous ont semblé préférables.

Faut-il non pas voir les fins détails de structure, mais constater uniquement la présence ou l'absence de bacilles, par exemple chez les chiens traités à la tuberculine, la méthode la plus sûre est celle de Ziehl-Gabbet.

Des coupes minces, collées sur porte-objet et bien déshydratées, sont traitées par quelques gouttes de la solution de Ziehl, à chaud, c'est-à-dire en tenant la lamelle au-dessus d'un bec Bünsen à flamme un peu réduite, jusqu'à dégagement de légères vapeurs. On attend que la préparation se soit refroidie, on lave à l'eau et décolore par la solution de Gabbet. Cette dernière opération doit être surveillée de près, pour que l'acide n'agisse pas trop longtemps.

On lave de nouveau à l'eau, on enlève celle-ci au moyen de papier buvard, on passe rapidement par l'alcool absolu au même alcool à 95°, puis par le xylol et le baume. Avec un peu d'habitude, on obtient ainsi des préparations très claires, prêtes à être examinées en moins de 10 minutes.

Pour voir les détails de structure, et surtout les rapports des bacilles avec les cellules, nous avons eu recours à une autre méthode.

Nous avons d'abord suivi le procédé de Kühne, recommandé par Borrel, et qui nous a donné au début de très jolies

préparations. Mais notre provision d'huile d'aniline ayant été renouvelée — on sait en effet que, dans la méthode de Kühne, on décolore les coupes par une solution d'huile d'aniline à 2 p. 100 dans l'eau — nous n'avons plus su obtenir le même résultat.

Nous avons alors essayé une méthode analogue, enseignée par Schmorl et dans laquelle on se sert pour décolorer de l'alcool acide, c'est-à-dire alcool ordinaire plus quelques gouttes d'acide chlorhydrique (nous ajoutions ordinairement 1/4 cm. cube d'HCl à 200 cm. cubes d'alcool).

Les coupes étant collées, puis bien déshydratées, nous colorons à l'hématoxyline, en solution faible, pendant 2-3 minutes. Nous lavons à l'eau et colorons au Ziehl, comme plus haut. Après avoir enlevé l'excédent de matière colorante par un lavage à l'eau, nous versons sur la préparation quelques gouttes d'alcool-acide, que nous laissons agir, en surveillant de près son action, jusqu'à ce que la préparation commence à s'éclaircir. Cela se fait d'ordinaire au bout de quelques secondes, rarement 1/2 minute, à part pour les coupes un peu épaisses. Nous lavons alors soigneusement la préparation à l'alcool ordinaire, pour enlever toute trace d'acide, puis nous faisons agir les vapeurs de NH^3, pour obtenir une belle coloration bleue, nous déshydratons et montons au baume.

Toutes ces manipulations ne demandent pas plus d'un quart d'heure, et donnent des préparations remarquables.

Quant aux *figures de division*, bien qu'on les trouve déjà dans des coupes de pièces fixées au sublimé et même à l'alcool, nous les avons toujours recherchées avec soin sur des coupes de pièces fixées dans la liqueur de Flemming, et colorées à la safranine ou à la méthode de Gram.

Il est vrai que nous ne pouvions pas juger, sur ces préparations, des rapports qu'affectent, avec les cellules en division, les bacilles de la tuberculose, au moins de la tuberculose humaine. Mais, outre que nous étions suffisamment édifiés à ce sujet par les quelques éléments en cinèse rencontrés dans les coupes colorées à l'hématoxyline et au Ziehl, nous avons pu juger très bien de ces rapports pour les bacilles de

la tuberculose aviaire, qui se colorent même à la safranine.

Disons ici, tout de suite, que nous n'avons jamais trouvé de bacilles dans les éléments en division, mais souvent dans leur voisinage immédiat.

III. — HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE DANS L'ÉPIPLOON DU CHIEN

§ 1er. — *Épiploon normal.*

Avant de passer à l'étude des lésions que produit dans l'épiploon du chien l'injection de bacilles de Koch, disons un mot de l'aspect et de la structure de cet organe à l'état normal (voir fig. 1).



Fig. 1.

L'épiploon est formé de tissu conjonctif dont les faisceaux laissent entre eux des vides plus ou moins arrondis et de grandeur variable. A l'état frais ou après coloration à l'hématoxyline, on distingue très bien les détails de structure les plus importants.

La charpente est formée par des faisceaux de fibres conjonctives. Dans les parties pleines, les faisceaux ont ordinairement une direction parallèle aux vaisseaux; dans les parties fenêtrées, ils circonscrivent les mailles et passent d'une travée dans l'autre.

A l'intérieur des mailles, on voit nettement les noyaux des cellules endothéliales sous la forme de vésicules elliptiques, appliquées intimement sur les trabécules. Dans ces noyaux on distingue ordinairement un ou deux nucléoles.

Le protoplasme cellulaire, très mince, est invisible ou à peine apparent tout contre le noyau.

Outre les noyaux des cellules endothéliales, on en trouve d'autres de même forme dans l'épaisseur de la membrane, entre les faisceaux de tissu conjonctif. Aux extrémités de ces noyaux, se voit fréquemment un peu de protoplasme finement granuleux.

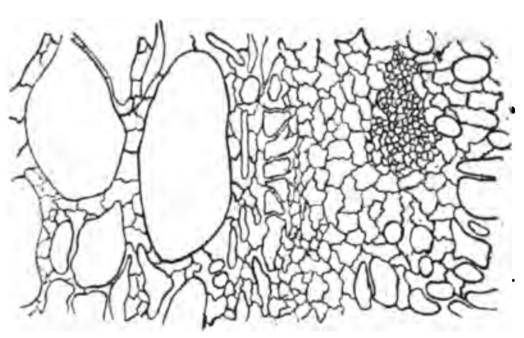


Fig. 2.

Dans les travées les plus importantes, on distingue nettement les vaisseaux, artères et veines. Ils sont souvent accompagnés de traînées de cellules adipeuses.

Enfin, à l'intérieur des mailles, on rencontre de rares leucocytes, reconnaissables à leur forme, et surtout à leurs mouvements, si l'examen se fait à l'état frais à la température du corps.

L'*imprégnation au nitrate d'argent* (fig. 2) montre très nettement le carrelage des cellules endothéliales qui recouvrent l'épiploon.

Faisons remarquer (fig. 3) qu'à certains endroits, surtout le long des gros vaisseaux, il existe des groupements réguliers, le plus souvent ovales ou elliptiques, de cellules plus petites.

Fig. 3.

Ces groupements ont été signalés par Ranvier, dans le centre phrénique du diaphragme et décrits par lui sous le nom de « puits lymphatiques ».

Si l'on étudie la structure sur des *coupes transversales* colorées à l'hématoxyline, on voit que la structure de l'épiploon varie légèrement suivant les endroits que l'on examine.

Les travées les plus minces se montrent uniquement

constituées par les deux couches de cellules endothéliales, séparées par les fibres conjonctives (fig. 4).

Les travées plus importantes montrent des faisceaux plus ou moins nombreux, renfermant dans leurs interstices des corpuscules à noyau aplati. Généralement les noyaux ont la forme allongée : mais tantôt ils se présentent suivant leur longueur, tantôt suivant leur épaisseur ; c'est ce qui donne le mélange de noyaux allongés et de noyaux ronds.



FIG. 4.

Nous trouvons en outre dans ces travées des capillaires coupés en sens divers (fig. 5).



FIG. 5.

La structure est plus complexe dans les parties très épaisses (fig. 6). Le tissu conjonctif y est abondant, les faisceaux courent dans différents sens, et on trouve des vaisseaux importants. Les leucocytes sont rares, et il faut beaucoup de patience pour en découvrir.

En résumé, abstraction faite des vaisseaux sanguins et lymphatiques, l'épiploon est constitué par du tissu conjonctif, comprenant des corpuscules et des fibrilles conjonctives. La couche de cellules superficielles forme les cellules endothéliales.

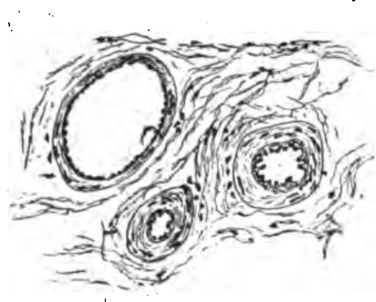


FIG. 6.

A côté de ces éléments fixes, on rencontre des leucocytes en très petite quantité.

§ 2. — *Histogénèse du tubercule.*

Nous avons produit l'infection tuberculeuse de l'épiploon du chien par l'injection dans le péritoine d'une émulsion dans l'eau physiologique de bacilles de la tuberculose humaine.

Cette émulsion était faite au moyen d'une culture récente sur pomme de terre.

Nous nous sommes servi de deux émulsions de concentration différente : la première à peine trouble, la deuxième, beaucoup plus concentrée, au point que l'eau qui servait à faire l'émulsion prenait une coloration blanche, laiteuse.

La première de ces suspensions nous a donné une tuberculose plutôt miliaire, à nodosités bien circonscrites séparées des nodosités voisines par des parties saines; la deuxième suspension a produit une tuberculose plutôt diffuse de tout le péritoine.

La quantité injectée de l'une et de l'autre était de 10 à 20 centimètres cubes pour un chien de taille moyenne.

L'expérience nous a montré qu'il est préférable d'employer l'une ou l'autre de ces émulsions suivant le stade que l'on veut étudier. Si l'on désire surprendre les premières altérations, il vaut mieux donner l'émulsion riche, parce que les lésions occupent de plus grandes étendues. Si l'on veut faire l'étude des stades ultérieurs, la supension diluée est préférable parce que les tubercules sont faciles à trouver, et se délimitent nettement des parties voisines.

Les animaux injectés ne tardent pas à présenter des symptômes de maladie. Après quelques jours, ils sont atteints d'une fièvre plus ou moins vive, maigrissent, se mettent à tousser, et finalement succombent, à moins que les besoins de l'expérience ne nécessitent leur mort avant l'évolution du processus.

De cette façon, nous avons inoculé 12 chiens.

6 ont reçu la dose forte et ont été sacrifiés respectivement 1, 2, 3, 5, 6 jours après l'inoculation. Le 6e est mort après 25 jours.

A l'autopsie ces animaux présentaient peu d'exsudat; le péritoine était injecté, l'épiploon plus ou moins rétracté et agglutiné; généralement sa partie inférieure était fixée par la fibrine à la paroi abdominale antérieure.

6 chiens ont reçu la dose faible. Cinq ont été tués 2, 4, 6, 9 et 28 jours après l'injection. Le 6e est mort le 23e jour. A l'autopsie, il y avait à peine d'exsudat; la congestion en

général était faible et l'épiploon bien étalé au-devant des intestins.

Nous commencerons l'étude histologique des lésions par l'étude de l'exsudat.

ARTICLE Ier. — ÉTUDE DE L'EXSUDAT. — L'exsudat était recueilli lors de l'ouverture du cadavre ou provenait de ponctions faites sur le chien vivant.

Dans les premiers jours qui suivent l'inoculation, il est en général facile de se procurer une petite quantité d'exsudat. Après 3-4 jours, il disparaît, pour reparaître en plus grande abondance quand la maladie est plus avancée.

Nos premières ponctions ont été faites 6 heures après l'injection. A partir de ce moment les autres ont été faites après 22 heures, 36 heures, 48 heures, etc. Plusieurs de nos chiens ont subi 5-6 ponctions, ce qui nous a permis de suivre très bien chez le même chien les modifications survenues dans l'exsudat inflammatoire.

Chiens injectés avec la dose faible. — Les microbes libres sont déjà très rares 6 heures après l'injection.

La seule espèce de cellules que l'on puisse découvrir, à ce moment, appartient aux leucocytes à noyau polymorphe. C'est-à-dire qu'à la température du corps, tous les éléments cellulaires de l'exsudat présentent les mouvements caractéristiques de ces cellules.

La plupart de ces éléments ne renferment pas de bacilles; d'autres en renferment un nombre plus ou moins considérable, jusque 10-20. Ces bacilles sont très bien visibles après coloration.

Dans les heures qui suivent, les bacilles libres disparaissent complètement, et en moyenne dès le second, certainement dès le 3e jour, il n'y a plus d'organismes libres à trouver.

Les leucocytes renfermant des bacilles persistent jusque vers le 3e-4e jour, pour disparaître alors complètement. Mais cette disparition ne porte que sur les globules renfermant des bacilles; les autres se rencontrent en grand nombre pendant toute la durée de la maladie.

Les éléments cellulaires de l'exsudat sont uniquement

constitués par les leucocytes polymorphes, jusqu'à ce que, 24 heures après l'injection, il apparaisse une autre forme cellulaire. Ces cellules qui à ce moment sont encore rares, se distinguent des leucocytes par leur volume plus grand, par leur *protoplasme* à structure plus fine, plus compacte, par leur *noyau* arrondi ou elliptique (fig. 7).

Ces éléments sont tantôt isolés, tantôt réunis à plusieurs, et forment alors de petits amas ou lambeaux.

Quelquefois ces cellules renferment de fines granulations graisseuses, mais jamais, malgré une observation des plus attentives à la chambre chauffée, elles ne présentent de mouvements amœboïdes. Tandis que les leucocytes dans le voisinage se déforment incessamment, ces grands éléments restent parfaitement immobiles.



Fig. 7.

Après coloration, on voit que ces cellules renferment fréquemment un ou plusieurs bacilles.

Dans les jours qui suivent, ces éléments deviennent plus abondants, et bien souvent alors, dans l'exsudat examiné à l'état frais, on les voit englobés dans des amas de leucocytes.

Nous reviendrons plus loin, dans un chapitre spécial, sur la nature de ces grands éléments.

Chiens injectés avec la dose forte. — Les résultats fournis par l'examen du liquide des ponctions sont les mêmes que pour les chiens à dose faible.

Les seules différences dignes d'être mentionnées sont : les bacilles libres persistent jusqu'au 3e et même 4e jour et les éléments cellulaires sont plus abondants.

En résumé, *chez les animaux inoculés avec des bacilles de la tuberculose dans le péritoine, il se produit un exsudat qui renferme d'abord exclusivement des globules blancs, appartenant à la variété à noyau polymorphe, et doués de mouvements amœboïdes actifs.*

A partir du 2e jour en moyenne, pour la dose faible, du 3e-4e jour pour la dose forte, on ne trouve plus de bacilles

libres. Ils sont, pour la plus grande part, englobés dans les leucocytes, pour la part la plus petite, dans les éléments immobiles.

Enfin, quelques jours plus tard, les leucocytes renfermant des bacilles disparaissent également, et l'on ne trouve plus de bacilles que dans les éléments immobiles.

ARTICLE 2. — EXAMEN DE L'ÉPIPLOON. — Passons maintenant à l'étude des altérations de l'épiploon lui-même, et examinons cet organe à l'état frais d'abord, ensuite sur des coupes et après imprégnation au nitrate d'argent.

A. — *Examen à l'état frais.* — Pour cela nous excisons un petit morceau de l'épiploon du chien injecté quelque temps auparavant avec la forte dose, et nous l'examinons à la température du corps, dans une goutte de sérum de chien.

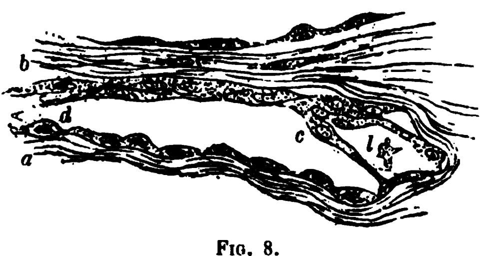


FIG. 8.

Modifications après 48 heures. — Examinons la figure 8. Ce qui frappe tout d'abord c'est la forte saillie que font les cellules endothéliales. Le protoplasme qui enveloppe les noyaux est manifestement plus abondant et les noyaux eux-mêmes sont devenus plus nombreux.

Sur la travée inférieure *a*, la couche endothéliale est restée simple, mais sur la travée supérieure *b*, les cellules forment par endroits deux couches; enfin, une de ces cellules *c* envoie à travers la fente un prolongement qui s'insère au bord opposé. Ce prolongement est nettement protoplasmatique et ne peut être confondu avec une fibrille conjonctive.

Il ne peut y avoir aucun doute sur la nature de ces cellules : en effet, par leur position, l'aspect de leur protoplasme, la forme et l'aspect de leur noyau, elles rappellent les cellules endothéliales, lesquelles se sont hypertrophiées, se sont multipliées, sous l'action de l'irritation causée par le bacille de la tuberculose. Une couronne équatoriale *d* est la preuve

péremptoire de ce travail de prolifération. Observées à la température du corps, ces cellules ne montrent pas le moindre changement de forme. Même celles dont le prolongement traverse la maille restent immobiles, et par là, ces éléments forment un contraste frappant avec les leucocytes, dont on en voit un en mouvement *l*.

La figure 9, dessinée d'après le même épiploon, montre des modifications semblables. A signaler ici surtout les 3 cellules *a*, *b*, *c*, dirigées en travers de la maille inférieure.

La plus grande masse de *a* est resté appliquée par l'intermédiaire de deux autres cellules sur la travée conjonctive.

La cellule *b* a son noyau au milieu de la maille, et l'on voit nettement son prolongement inférieur s'appliquer par un élargissement sur les cellules endothéliales.

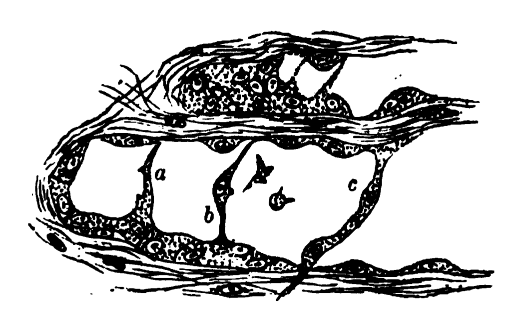


Fig. 9.

Enfin *c* est composé de 2 éléments présentant un pied élargi en haut qui s'applique directement sur la fibre conjonctive, tandis que son extrémité inférieure libre passe au-dessus de la travée inférieure.

Dans la maille supérieure, on voit deux prolongements semblables, mais beaucoup moins importants.

Toutes ces cellules, aussi bien celles qui sont étroitement appliquées sur la travée, que celles que l'on voit dans l'intérieur de la maille, ne présentent aucune modification de forme sous l'action de la chaleur (38°).

Elles ont le même noyau elliptique, pourvu d'un ou de deux nucléoles, le même protoplasme, et par une transition insensible, l'on passe facilement de la cellule plate, à peine tuméfiée, jusqu'aux éléments étirés, qui vont directement d'une travée à l'autre. Il n'est pas douteux que tous ces éléments sont des cellules endothéliales modifiées.

En résumé, après 48 heures, les cellules endothéliales

montrent des caractères évidents de gonflement, d'hypertrophie, de multiplication.

Modifications après 3 jours. — Après 3 jours, les modifications se prononcent de plus en plus.

La figure 10, appartenant à ce stade, a été prise en plein foyer d'infection. A côté de leucocytes *l*, en mouvements amœboïdes, nous y trouvons des cellules fixes, appartenant à 2 groupes différents. Le 1[er] groupe comprend des cellules

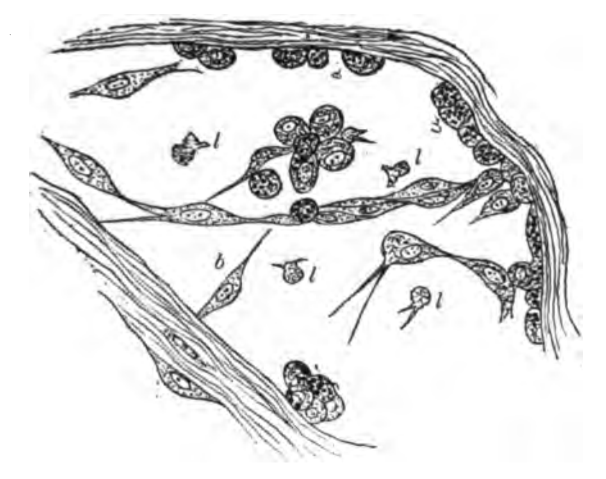


Fig. 10.

arrondies, fortement chargées de graisse *a*. Nous n'avons rencontré ces cellules que là où les bacilles étaient très nombreux : ce sont des cellules endothéliales tuméfiées qui ont subi la dégénérescence graisseuse. Elles ont un protoplasme et un noyau caractéristique, et ne montrent pas le moindre indice de mouvements amœboïdes. On remarquera que dans le voisinage de ces éléments, les travées sont généralement plus ou moins dépouillées de cellules, ce qui tient à ce que ces éléments tombent dans les mailles.

A côté de ces cellules arrondies, en dégénérescence graisseuse, nous trouvons des cellules allongées. Les unes *b* sont implantées perpendiculairement sur les travées; d'autres sont réunies à deux ou à plusieurs, de façon à constituer des travées, formées uniquement de protoplasme, sans fibrilles

conjonctivales. Notre dessin est précisément coupé de haut en bas par une de ces travées montrant 6 noyaux, et à laquelle est adhérent un petit amas de cellules rondes en dégénérescence graisseuse.

Ces travées ne sont que le développement ultérieur de celles que nous avons rencontrées dans la figure 8 représentant les altérations après 2 jours.

Plusieurs de ces cellules ont des prolongements très minces, et qu'on pourrait croire de nature amœboïde; mais, quelle que soit la durée des observations microscopiques, elles ne présentent pas le moindre changement de forme ou de direction.

Quand les éléments constitutifs du morceau d'épiploon examiné au microscope ont cessé de vivre, les prolongements ne sont pas ramenés comme cela se produit à la mort des leucocytes. En d'autres termes, il est impossible de voir dans ces cellules des mouvements amœboïdes, ce ne sont que des éléments fixes, fusiformes ou étoilés.

Modifications après 6 jours. — A partir du 6e jour, l'on peut constater à l'œil nu des néoplasies tuberculeuses formant, surtout le long des vaisseaux importants, des traînées grises, de longueur et épaisseur variables.

La figure 11 représente un morceau d'épiploon au 6e jour après l'inoculation. La partie la plus intéressante est formée par une assise cellulaire, qui comprend dans sa partie la plus épaisse 4 couches de cellules. Il suffit de jeter un coup d'œil sur la figure pour s'apercevoir que les cellules sont devenues également plus nombreuses entre les fibres conjonctives elles-mêmes.

Toutes ces cellules, aussi bien les superficielles que les profondes, continuent à rappeler par tous leurs caractères les cellules endothéliales ou conjonctives, et à l'examen à la chambre chaude restent parfaitement immobiles.

A côté de ces éléments, notre dessin représente plusieurs leucocytes : un certain nombre d'entre eux présentent, avec le tissu fixe, des rapports que nous avons souvent observés et sur lesquels nous devons nous arrêter un instant.

Quand on examine au microscope à la chambre chaude,

un morceau d'épiploon vivant, les leucocytes se présentent pendant les premiers instants de l'observation avec leur forme ronde qui est la forme du repos. Les uns sont libres et répandus dans les mailles, les autres sont collés sur les travées conjonctives et ils y forment souvent des accumulations considérables.

Dès que la préparation commence à s'échauffer, ces



Fig. 11.

groupes présentent un phénomène curieux. De leur surface libre part un prolongement qui lui-même se divise souvent en 2 ou 3 filaments minces : ils présentent ainsi la forme d'une poire qui aurait une ou plusieurs queues et qui resterait adhérente, par sa grosse extrémité, au tissu fixe. Tous les mouvements paraissent se concentrer dans l'extrémité libre que l'on voit s'infléchir à droite ou à gauche, retirer ses pointes et en pousser d'autres. La grosse partie paraît immobile. Dans cette forme, les leucocytes restent immobilisés pendant longtemps sans changer de position. Nous en avons tenu en observation, attachés au même endroit, pen-

dant une demi-heure et davantage. On dirait qu'ils sont soumis à deux forces contraires, l'une qui les maintient collés par leur grosse extrémité sur le tissu fixe, *force attractive*, l'autre qui agit sur l'extrémité libre à laquelle elle semble imprimer des mouvements centrifuges, *force répulsive*.

Pendant que ces groupes de leucocytes restent ainsi attachés à leur point d'implantation, ceux qui sont libres dans les mailles sont le siège de changements dans les différentes parties de leur masse, et sont de plus animés de mouvement de translation.

Nous avons dessiné *in situ* différents groupes de ces leucocytes.

En *l*, on voit 2 leucocytes libres; en *l'*, 2 leucocytes immobilisés sur la trabécule, présentant la forme de poire; en *l''*, ils sont 2, implantés l'un à côté de l'autre; enfin, en *l'''*, au haut de la préparation, ils forment un petit groupe.

La figure 1 (pl. I), montre deux groupes de leucocytes, attachés tous deux à un jeune tubercule et présentant la disposition caractéristique décrite plus haut.

Jusqu'à présent, nous avons toujours vu ces houppes recouvrant des espaces circonscrits, arrondis, mais dans certains cas ils forment des couches continues, d'une grande étendue, sous forme d'une palissade ininterrompue.

Nous avons déjà signalé plus haut la stabilité que présentent ces houppes : on les trouve encore à la place où l'on a commencé à les observer, quand, par suite de la durée de l'observation, le tissu est mort. Ce que l'on reconnaît facilement aux changements qui se produisent dans les leucocytes : ils deviennent ronds, immobiles et montrent leur noyau d'une façon très nette.

Cette singulière disposition et agglomération des leucocytes, qui n'a pas encore été signalée, à notre connaissance, doit être l'expression de lois chimiotaxiques encore obscures et dont nous n'essayerons pas même de donner l'interprétation.

Nous ne doutons nullement que ces curieuses agglomérations existent déjà pendant la vie. En effet, on les trouve sur des morceaux d'épiploon, délicatement étendus sur un

porte-objet dans une goutte de sérum, à partir du moment où commence l'observation microscopique. Il est vrai qu'à cet instant, les cellules sont rondes, mais la cause de cet état de repos doit être cherchée dans le refroidissement; dès que, en effet, la préparation commence à s'échauffer, l'aspect de houppe se montre.

B. — *Examen des coupes.* — *Coupe de 48 heures.* — Il suffit de comparer la figure 2 (pl. I) aux figures 5 et 6 représentant l'épiploon normal, pour saisir immédiatement les grandes différences qui existent entre elles. Ce qui frappe tout d'abord, c'est la grande quantité de noyaux arrondis et elliptiques, que nous avons du reste déjà signalés dans les préparations à l'état frais de la même époque. A côté de cette modification, il y a lieu de remarquer l'accroissement du protoplasme cellulaire.

En *a*, nous trouvons 2 cellules pédiculées qui correspondent aux cellules à prolongements de nos figures 8, 9 et 10.

En *v*, nous avons un vaisseau capillaire. Des noyaux en boudin *l*, fortement colorés et d'une façon homogène, nous révèlent la présence d'un certain nombre de leucocytes.

Quant aux bacilles, on les voit nettement, et ils occupent généralement à plusieurs à la fois l'intérieur des cellules fixes. La plupart de celles-ci sont des cellules endothéliales; mais on rencontre déjà également des bacilles dans les cellules fixes situées dans l'épaisseur de la membrane *b*. Ces bacilles occupent toujours le protoplasme de la cellule et jamais le noyau, malgré l'apparence contraire. En effet, les microbes qui sur le dessin paraissent placés sur le noyau, sont en réalité placés au-dessus ou au-dessous, comme on peut facilement s'en convaincre quand on se sert de forts grossissements. Les bacilles libres font complètement défaut.

La figure 3 (pl. I) est de la même époque et montre les mêmes altérations : les cellules endothéliales gonflées, les noyaux plus nombreux, les cellules pédiculées.

Les bacilles se rencontrent déjà dans les éléments situés dans l'épaisseur de la membrane.

Coupes de 3 *jours.* — La figure 4 (pl. I) représente

une section à travers une nodosité assez volumineuse du 3e jour. Les noyaux sont devenus très nombreux, les bacilles occupent le centre aussi bien que les parties périphériques. Le jeune tubercule est infiltré d'un grand nombre de cellules lymphatiques à noyau polymorphe, très faciles à distinguer des noyaux des éléments fixes.

Coupe de 6 *jours.* — Nous pouvons dire que dans l'ensemble l'aspect est le même qu'au 3e jour, avec cette différence que la néoplasie a pris un volume beaucoup plus considérable et que les bacilles se sont manifestement multipliés.

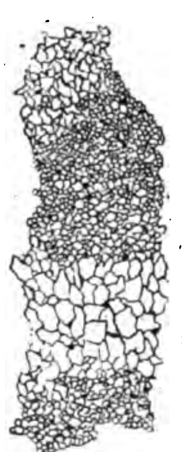


Fig. 12.

La figure 5, planche II, nous montre un fragment de granulation de 6 jours. On y reconnaît les cellules conjonctives, fusiformes ou étoilées, à noyau arrondi. La plupart de ces éléments renferment des bacilles en grande quantité; certaines cellules en renferment jusqu'à 30 et davantage, et dans les endroits où ces éléments sont très nombreux, la coupe fait songer immédiatement à l'aspect que présentent les tissus infectés par la lèpre.

A côté des cellules endothéliales, on voit une grande quantité de noyaux polymorphes. Chose curieuse, ces noyaux ne sont pas répandus uniformément dans le tubercule, mais ils constituent en partie de petits amas : nous en avons figuré un sur le dessin.

Ces accumulations de leucocytes polymorphes nous ont fait songer aux houppes que nous avons rencontrées à la surface du tubercule lors de l'examen à l'état frais. On dirait que le tubercule possède des centres d'attraction pour les leucocytes à l'intérieur comme à la surface.

C. — *Imprégnation au nitrate d'argent.* — Il nous reste à dire un mot des préparations obtenues par l'imprégnation au nitrate d'argent.

Nous avons décrit plus haut l'aspect que présente l'épiploon du chien normal, et nous avons signalé alors l'existence d'îlots plus petits, répandus le long des grosses travées.

La figure 12 donne une idée de l'image que présente l'épiploon d'un chien 48 heures après l'infection. Le dessin a été fait d'après une large travée. Il présente en haut un îlot immense, irrégulier de petites cellules; en bas un îlot de même nature. Ces îlots font partie de grandes surfaces qui n'ont pas pu être représentées dans toute leur étendue.

Malgré la grande ressemblance que ces îlots présentent avec ceux de l'épiploon normal, il n'est pas douteux qu'ils correspondent à des plages infectées par le bacille de la tuberculose et qui sont le siège d'une pullulation des cellules endothéliales. En effet, ces îlots sont beaucoup trop grands, trop irréguliers et trop nombreux, pour qu'on puisse les confondre avec des îlots normaux. En outre, ils correspondent fort bien aux figures 2 et 3 (pl. I), dans lesquelles l'augmentation des noyaux et des cellules est évidente.

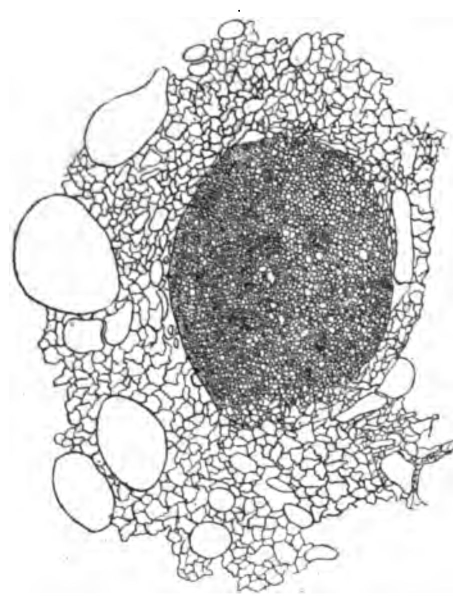


Fig. 13.

Attirons encore l'attention sur les nombreux « stomates » que l'on observe entre les cellules, aussi bien entre les grandes qu'entre les petites.

La figure 13 nous montre l'imprégnation d'un tubercule de 6 jours, né sous l'action de la faible dose de bacilles. Le petit carrelage du tubercule tranche très nettement sur le carrelage plus grand des parties restées normales. Vers le bas de la figure, où le point d'attache du tubercule est visible, on voit les grandes cellules se continuer avec les petites sans transition.

Conclusions. — Ces différents procédés d'investigation, l'examen à l'état frais, l'examen des coupes et des pièces imprégnées au nitrate d'argent, nous permettent de résumer comme suit le développement du tubercule chez le chien :

Les cellules endothéliales, auxquelles se joignent bientôt les cellules profondes, absorbent rapidement les bacilles de la tuberculose. Elles deviennent turgescentes et entrent en division, fournissant un néoplasme qui constitue le tubercule.

Ce néoplasme est plus ou moins infiltré, plus ou moins couvert de leucocytes polymorphes; mais ceux-ci conservent leur mobilité et leurs autres caractères et n'interviennent pour rien dans la constitution même de la granulation tuberculeuse.

IV. — HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE DANS L'ÉPIPLOON DE LA CHÈVRE

La proposition que nous venons d'énoncer à la fin du chapitre précédent ne nous a pas été inspirée seulement par l'étude de la formation du tubercule dans l'épiploon du chien, mais également par nos expériences sur d'autres animaux, principalement la chèvre.

Chez la chèvre, où la différence entre les cellules fixes et les leucocytes est également très marquée, les figures fournies par les différents procédés d'examen sont tout aussi claires et démonstratives.

Dans l'exsudat qui s'épanche dans le sac péritonéal sous l'action du bacille de Koch, nous assistons à la même succession de phénomènes que chez le chien :

Apparition de globules blancs, en plus ou moins grande quantité;

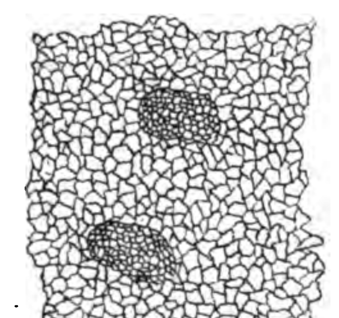
Phagocytose des bacilles par ces éléments;

Apparition des grands éléments auxquels est dévolu le même rôle que chez le chien.

Le tissu fixe nous montre de même le gonflement, la multiplication des cellules endothéliales. Mais l'épiploon de la jeune chèvre n'étant pas fenêtré, l'examen à l'état frais est beaucoup moins fructueux que chez le chien.

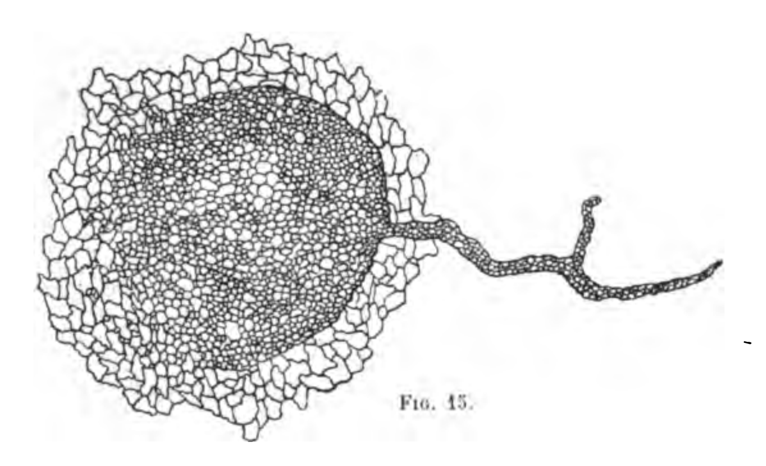
Par contre, les coupes et l'imprégnation au nitrate d'argent sont tout aussi démonstratives.

L'importance du sujet nous engage à reproduire quelques figures. Leur analogie étroite avec celles du chien nous dispensera de longs commentaires.


Fig. 14.

La figure 14 reproduit l'épiploon normal de la chèvre imprégné au nitrate d'argent; il présente deux îlots de cellules plus petites, analogues à ceux décrits chez le chien.

La figure 15 représente un tubercule de 4 jours, qui offre une particularité que nous avons souvent constatée chez la chèvre. De la surface du tubercule partent des prolongements minces plus ou moins longs, simples ou ramifiés, et qui sont constitués par des cellules en tout semblables aux cellules endothéliales du tubercule lui-même. Ces prolongements se détachent avec une grande facilité


Fig. 15.

et l'on en trouve les débris plus ou moins volumineux dans l'exsudat.

La figure 6 (pl. II) représente une coupe d'un tubercule de 36 heures, où l'on voit tous les bacilles inclus dans des cellules conjonctives, déjà gonflées et tuméfiées. Ces cellules

se distinguent nettement des leucocytes polymorphes qui infiltrent la nodosité.

Dans la figure 7 (pl. II), nous représentons une portion de tubercule, renfermant la section de deux vaisseaux. A noter dans ceux-ci la couronne de leucocytes polymorphes.

Enfin, la figure 8 (pl. I) est destinée à prouver la grande différence qui existe entre les tubercules d'un même épiploon au point de vue de la richesse en éléments mobiles. L'un *a* ne présente que quelques leucocytes, tandis que l'autre *b* en est tout couvert. Notons dans *a* l'existence d'une couronne de division cellulaire.

V. — EXAMEN DE QUELQUES POINTS SPÉCIAUX AYANT TRAIT A L'HISTOGÉNÈSE DU TUBERCULE

I. *Nature des grands éléments immobiles de l'exsudat.* — Comme nous l'avons dit plus haut, l'on trouve dans l'exsudat, à partir du 2e jour, des éléments particuliers qui se distinguent à première vue des leucocytes par plusieurs caractères.

D'abord, ces éléments sont beaucoup plus grands, leur protoplasme est plus fin, plus serré, le noyau est rond ou elliptique, présentant rarement une incisure latérale. A l'intérieur du noyau, 1 ou 2 nucléoles.

Examinés à la température du corps, *jamais* ces éléments ne montrent la moindre déformation amœboïde. Ils sont tantôt isolés, tantôt réunis à plusieurs. Dans ce dernier cas, ils sont souvent couverts de leucocytes. Ceux-ci les cachent alors complètement à la vue, et l'on croirait n'avoir sous les yeux qu'une agrégation de globules blancs. Mais si, en évitant autant que possible de détruire les rapports respectifs par l'écrasement, l'on soumet ces amas à la coloration, on découvre facilement à leur intérieur les cellules qui nous occupent pour le moment. L'on constate alors que le protoplasme de ces éléments est très avide de matières colorantes, et garde très souvent une teinte rouge après la coloration par le Ziehl-Gabbet.

La question de la nature de ces éléments nous a beau-

coup occupé. Deux hypothèses étaient possibles : on pouvait les considérer soit comme des leucocytes mononucléaires, soit comme des cellules endothéliales détachées.

Nous n'avons pu trouver aucune raison pour identifier ces éléments avec les leucocytes. Ils en diffèrent par tous les caractères et il est impossible de trouver des stades intermédiaires permettant de passer des globules blancs à cette forme spéciale.

On peut, du reste, établir d'une façon positive leur identité avec les cellules endothéliales. Il suffit de gratter avec le dos d'un scalpel le péritoine recouvrant la face interne de la paroi abdominale, pour obtenir des cellules en tout semblables à celles que l'on rencontre flottant librement dans l'exsudat. Les lambeaux de cellules que l'on se procure de cette façon sont surtout démonstratifs, parce qu'ils nous montrent les éléments ayant conservé leur disposition et leur relation normales.

Enfin, la chèvre nous fournit une autre considération d'une grande valeur. Nous avons vu plus haut que les tubercules portent souvent des prolongements de cellules fixes, grêles et fragiles. Les cellules spéciales que l'on rencontre dans l'exsudat sont absolument identiques à celles qui constituent le tubercule, de sorte que nous nous élevons facilement, par toutes les transitions possibles, des grandes cellules immobiles jusqu'aux cellules du tubercule lui-même, et par elles jusqu'aux cellules endothéliales primitives.

L'opinion qui tendrait à considérer ces éléments comme des cellules lymphatiques hypertrophiées doit être rejetée complètement.

II. *Des inclusions des cellules fixes ou endothéliales.* — Nous avons vu que ces grands éléments n'envoient jamais de pseudopodes. Il serait pourtant faux d'en conclure que ces cellules sont dépourvues de la propriété d'englober des corps étrangers.

Nous avons rencontré trop d'exemples de ces incorporations pour que l'on puisse douter du phénomène. Nos figures 13 et 14 montrent avec quelle rapidité nos cellules endothéliales s'emparent des bacilles de la tuberculose.

Non seulement elles s'emparent des micro-organismes, mais également des globules blancs, et très souvent des globules blancs qui eux-mêmes ont incorporé des bacilles. De sorte que l'on rencontre fréquemment des cellules endothéliales, renfermant un ou plusieurs leucocytes, qui eux-mêmes renferment des bacilles.

Les leucocytes ne persistent pas longtemps dans l'intérieur de ces cellules : ils diminuent de volume, leur noyau se désagrège et finalement ils disparaissent. De sorte que les bacilles qui, primitivement, se trouvaient dans les leucocytes, finissent par se trouver dans le protoplasme d'une cellule fixe.

Les cellules représentées dans la figure 9 (pl. II) nageaient librement dans l'exsudat péritonéal après l'injection de bacilles de Koch.

a, cellule endothéliale avec 5 leucocytes; elle a 2 noyaux.

b, cellule à 3 noyaux, renferme dans une vacuole un leucocyte en digestion.

c, cellule renfermant 2 leucocytes également, chacun dans une vacuole.

En *d*, *e*, on voit des cellules endothéliales qui, elles-mêmes, contiennent des bacilles. Dans l'une d'elles, *e*, les leucocytes sont en désintégration et les bacilles passent dans le protoplasme de la cellule fixe.

Ce serait pourtant une erreur de croire que les bacilles, pour entrer dans les cellules endothéliales ou cellules fixes, doivent d'abord passer par les globules blancs. C'est l'exception. Le plus souvent, l'incorporation des bacilles dans les cellules endothéliales se fait sans l'intermédiaire des globules blancs. Ce qui le prouve, c'est que les éléments fixes renferment de nombreux bacilles dès le 2e jour, sans qu'on ait pu découvrir en eux de leucocyte intact ou dégénéré.

Tous ces faits nous forcent à admettre une incorporation par les cellules fixes, différant de celle effectuée par les leucocytes, en ce sens qu'elle n'est pas le résultat de modifications pseudopodiques réelles. Comme nous le répétons, jamais ces cellules, même dans les meilleures conditions, n'ont montré le moindre pseudopode.

III. *Manière d'accroissement du tubercule.* — Nos travaux confirment ceux d'Arnold, Baumgarten, etc., qui ont vu à l'intérieur du tubercule des figures de division indirecte. En effet, nous en avons rencontré chez la chèvre, le chien, et nous en avons même représenté. Si l'on veut obtenir des figures de division en abondance chez le chien, nous conseillons de gratter le péritoine qui tapisse la face interne de la paroi abdominale antérieure. On obtient ainsi des lambeaux plus ou moins étendus de cellules endothéliales, où l'on trouve facilement tous les stades de la division indirecte. On peut les mettre mieux en évidence en traitant par le vert de méthyle légèrement acidifié.

Les figures sont tellement nombreuses que nous en avons compté jusqu'à 11 et 12 dans un seul champ du microscope (Zeiss, D. 4).

Toutes les figures de division siégeaient dans les cellules fixes et jamais nous n'en avons découvert dans les leucocytes. Et quoi qu'en disent certains auteurs (Borrel), la *nodosité tuberculeuse s'accroît par division karyokinétique des éléments fixes.*

Mais à notre avis, la division indirecte n'est pas la seule qui intervienne pour produire l'augmentation en volume du tubercule. Nous croyons, avec Kostenitch et Volkow, que les cellules de la granulation tuberculeuse se divisent encore par voie directe.

Nous devons avouer qu'au début de nos recherches, il nous répugnait de devoir admettre ce mode de division. Nos études ont même été entreprises avec l'idée que ce mode de division ne se rencontrait pas chez les animaux supérieurs. Mais nous avons trouvé tant de faits plaidant en sa faveur que nous avons été forcé d'admettre son existence.

Il est un fait incontestable quand on étudie la formation du tubercule, c'est que certains s'accroissent rapidement, sans que l'on parvienne à y trouver des figures karyokinétiques. Ainsi, chez le chien inoculé avec de fortes doses de bacilles vivants, les figures de division font défaut, ou bien ne s'observent qu'en dehors du foyer d'infection principale.

Nous avons réuni à l'appui de notre thèse un certain

nombre de cellules de l'exsudat pleurétique d'un chien, qui avait reçu dans la plèvre une dose énorme de bacilles (fig. 16). Les figures de division par voie directe étaient tellement nombreuses qu'on n'avait pour les recueillir que l'embarras du choix. On y trouvait des cellules à double noyau, quelquefois même à triple noyau. Dans un certain nombre de cellules à deux noyaux, on voyait se produire un clivage, lequel fréquemment paraissait achevé au centre, alors qu'aux bords les deux cellules étaient encore réunies. Enfin, la surface, après la séparation des deux éléments, montrait souvent une ligne ponctuée, comme si la division s'était faite par l'intermédiaire d'une plaque cellulaire.

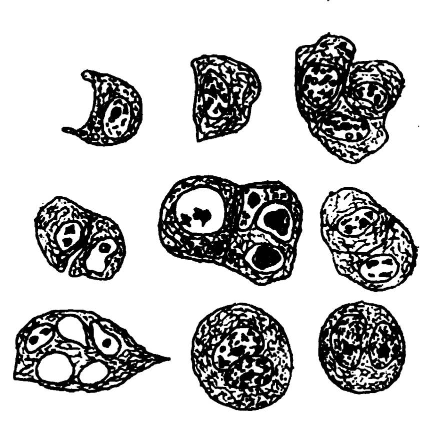


Fig. 16.

Ces éléments, nous le répétons, ne constituaient pas une rareté : on pouvait en réunir tant que l'on désirait.

Comment se fait-il que les cellules se multiplient tantôt par voie directe, tantôt par voie indirecte?

Nous pensons que la division par voie directe se fait sous l'action d'une irritation intense et que la voie indirecte indique plutôt une irritation faible.

Notre opinion se base sur les raisons suivantes :

Chez le chien, la division directe s'observe surtout après l'injection de très fortes doses, la division indirecte après les doses faibles, ou bien après l'injection de hautes doses, mais alors en dehors du véritable foyer d'infection.

Chez le cobaye, inoculé avec des bacilles vivants, les figures karyokinétiques font défaut : on les observe en grande quantité chez ceux inoculés avec des bacilles morts ou des bacilles aviaires.

En résumé, *le tubercule s'accroît aussi bien par division indirecte que par division directe de ses éléments fixes. L'un*

ou l'autre mode de division l'emportera, ou même s'observera à l'exclusion de l'autre, d'après l'intensité de l'irritation ou, en d'autres mots, d'après la quantité de poison injecté.

VI. — DISCUSSION DES TRAVAUX ANTÉRIEURS

Nous avons vu dans l'historique qu'un grand nombre d'auteurs font remonter l'origine d'une partie ou de la totalité des cellules fixes du tubercule aux globules blancs du sang. D'après eux, les leucocytes sortant des vaisseaux, viendraient s'immobiliser aux endroits occupés par les microbes et s'y transformer en cellules fixes.

Cette opinion a été émise par quelques-uns, dès que l'on a commencé à s'occuper de l'histogénèse du tubercule. Mais les premiers travaux sur ce sujet remontent à une époque où la technique histologique et la connaissance des éléments anatomiques étaient encore peu développées. Les raisons sur lesquelles s'appuyaient ces auteurs sont devenues manifestement insuffisantes aujourd'hui et nous croyons ne pas devoir nous y arrêter particulièrement.

Il n'en est plus du tout ainsi des travaux modernes, et parmi ceux-ci il en est que nous devons discuter en détail, tant à cause de l'importance des observations sur lesquelles ils s'appuient que de l'autorité des laboratoires d'où ils sortent. Le travail le plus important à ce sujet est assurément celui de Borrel, dirigé *ex professo* contre l'histogénèse du tubercule telle que nous la concevons.

En effet, d'après cet auteur, comme nous l'avons déjà rappelé plus haut, « toute cellule tuberculeuse est une cellule lymphatique. » Il a défendu cette thèse dans deux travaux, le premier décrivant « la tuberculose pulmonaire expérimentale », le deuxième la « tuberculose expérimentale du rein ».

Pour produire expérimentalement la tuberculose pulmonaire, Borrel injecte dans la veine de l'oreille des lapins 2 cm. cubes d'une émulsion de bacilles vivants. Ceux-ci, entraînés par le sang dans le poumon, y sont retenus et provoquent la tuberculose pulmonaire. Afin de pouvoir étudier tous les stades des lésions produites, l'auteur sacrifie ses

lapins à des intervalles variables; le premier immédiatement après l'injection.

Borrel trouve que « les bacilles introduits dans la circulation sont immédiatement appréhendés par les leucocytes polynucléaires ».

Dans les premières 24 heures, ces éléments porteurs de bacilles sont très répandus, mais déjà au bout d'un jour la leucocytose est beaucoup moins générale, et les points où l'on rencontre leucocytes et bacilles sont de plus en plus localisés. Du 1er au 2e jour, les coupes ne montrent rien de particulier; toujours il est facile de retrouver les bacilles dans les points où l'on retrouve les leucocytes polynucléaires; mais, au 3e jour, ces leucocytes commencent à subir un processus de dégénérescence et à partir du 5e jour on n'en voit plus de traces. Les leucocytes polynucléaires sont donc impuissants dans la lutte contre les bacilles et sont tués par lui.

Le rôle de lutter plus efficacement contre les bacilles de la tuberculose est dévolu à des éléments que Borrel appelle « leucocytes mononucléaires ». Ces éléments commencent à apparaître à la fin du 2e jour, aux endroits où sont réunis bacilles et leucocytes polynucléaires : ce sont de *grandes cellules* à noyau unique, vésiculeux, gros et peu chromatique, à protoplasme abondant, présentant des expansions nombreuses.

Étant donné leur siège intravasculaire, leur origine n'est pas douteuse pour Borrel, ce sont les grands leucocytes mononucléaires. Leur arrivée marque toujours l'apparition de nombreuses cellules géantes, résultant, d'après l'auteur, de la fusion des leucocytes mononucléaires.

Au 3e jour, la granulation tuberculeuse est déjà constituée : la partie centrale est généralement un capillaire très dilaté; dans le capillaire même, on trouve au centre un amas de leucocytes polynucléaires dégénérés, tout autour une ou plusieurs cellules géantes qui contiennent toujours des bacilles. Tout autour du capillaire dilaté, il existe une agglomération cellulaire considérable formée par les lymphocytes. Parmi ceux-ci on distingue de grands leucocytes mononucléaires, faciles à voir à cause de leur gros noyau vésiculeux,

de leur protoplasme granuleux et de la présence dans leur intérieur de corpuscules colorés, débris de leucocytes polynucléaires. Tous ces faits sont si rapides, qu'il est impossible pour Borrel d'admettre pour leur genèse aucune autre explication que la concentration en un point d'éléments mobiles.

En résumé, d'après Borrel, tout le tubercule est constitué par des leucocytes mononucléaires plus ou moins transformés.

Quant au processus alvéolaire, qui succède dans les poumons à l'injection de bacilles dans le sang, le rôle principal revient d'après l'auteur, aux « Staubzellen », qui ne seraient en somme que des leucocytes mononucléaires.

La tuberculose expérimentale du rein se produit, d'après l'auteur français, suivant un processus identique à celui des poumons.

Nous avons lu attentivement le travail de Borrel et nous avons étudié ses figures avec le plus grand soin : mais nous ne pouvons adopter sa manière de voir que sur un point, qui est un point de détail, et encore avec certaines réserves.

D'après Borrel, les leucocytes polynucléaires s'emparent rapidement des bacilles; si nous avons bien compris l'exposé de l'auteur, ils les engloberaient même tous.

Nous ne pouvons pas admettre cette incorporation générale des bacilles par les leucocytes polynucléaires; mais nous convenons volontiers qu'elle a lieu pour un très grand nombre de microbes. Cet englobement est réellement très rapide. Dans nos expériences nous l'avons constaté quelques heures à peine après l'injection des bacilles.

De plus, nous avons vu un grand nombre de leucocytes dégénérés et incorporés comme tels avec leurs bacilles par d'autres éléments, leucocytes mononucléaires d'après Borrel, cellules endothéliales d'après nous.

Enfin nous admettrons comme cet auteur, que les leucocytes porteurs de bacilles au bout d'un certain temps disparaissent complètement.

Laissant de côté le sort des leucocytes polynucléaires, nous devons nous séparer complètement de Borrel. D'après nous, son travail n'est pas à l'abri de la critique. Nous exposerons ici les points qui nous paraissent les plus discutables.

1° Quoi qu'en disent certains auteurs, nous considérons les organes qui doivent être durcis et étudiés en coupes minces comme peu propices à l'étude de la genèse du tubercule. En exprimant cette opinion, nous parlons en connaissance de cause. Car nous avons étudié, nous aussi, la formation du tubercule dans différents organes du cobaye, lapin, chien, tels que les poumons, le foie, la rate, les reins et même la peau, et, dès nos premiers essais, nous avons été tellement frappé de l'infériorité de ces objets d'étude que nous les avons immédiatement abandonnés.

2° Les éléments que Borrel décrit et représente comme des globules blancs mononucléaires, dans le processus tuberculeux se déroulant dans les vaisseaux des poumons, sont pour nous, de toute évidence, des cellules endothéliales des capillaires. Nous en trouvons les raisons :

a) Dans le volume du noyau, qui est beaucoup trop grand pour pouvoir être considéré comme le noyau d'un lymphocyte. La disproportion est rendue plus sensible par la présence, dans les figures, de noyaux de leucocytes polymorphes. On pourrait à la rigueur les considérer comme des noyaux hypertrophiés. Mais cette interprétation n'est guère fondée, toute transition entre les deux espèces d'éléments faisant défaut, d'après Borrel lui-même. D'après nous, ces noyaux sont absolument identiques par leurs caractères aux noyaux des cellules endothéliales.

b) D'après Borrel même, « les leucocytes mononucléaires sont *toujours* à la périphérie du vaisseau ou du capillaire, le centre est occupé par les bacilles et les amas de leucocytes polynucléaires ». Cette position constante des leucocytes mononucléaires n'aurait-elle pas dû susciter à Borrel l'idée que ces noyaux appartiennent aux cellules endothéliales en prolifération, d'autant plus que l'endothélium normal, caractérisé par des noyaux plats et fortement colorés, a disparu sur de grandes étendues (Borrel, fig. 3, pl. X)? Pourquoi les leucocytes mononucléaires *attirés* par le thrombus formé de bacilles et de leucocytes polynucléaires ne l'envahissent-ils pas dans toute son épaisseur, mais s'arrêtent-ils à sa périphérie ?

c) D'après Borrel, la formation de cellules géantes et l'arrivée des leucocytes mononucléaires (p. 162) se fait trop rapidement pour qu'on puisse admettre une intervention des cellules fixes. Mais d'après l'auteur même, ces phénomènes n'apparaissent qu'à la fin du 2e jour, et surtout pendant le 3e. A notre avis, une irritation de 2 jours est bien suffisante pour produire le gonflement et la multiplication des cellules fixes. Nous l'avons démontré en décrivant les modifications se produisant dans l'épiploon du chien 48 heures après l'injection des bacilles (voir fig. 8 et 9).

3° Un des caractères indiquant, d'après Borrel, la nature lymphatique des cellules épithélioïdes et géantes consiste dans les prolongements ou pseudopodes que les cellules tuberculeuses présentent *dans les coupes*. Ces soi-disant pseudopodes sont au contraire pour nous la preuve que les éléments en question sont des cellules fixes : quand le leucocyte meurt, il retire ses pseudopodes ; ce ne sont que les cellules non amœboïdes qui se laissent fixer dans les organes avec la forme qu'elles ont pendant la vie.

Pour établir la nature pseudopodique de ces prolongements, il n'y avait qu'un seul moyen : examiner ces cellules à l'état vivant, à la température du corps, dans un liquide approprié. C'est ce que nous avons fait et ce qui nous a permis de distinguer sûrement les véritables pseudopodes des prolongements immobiles. En effet, dans nos préparations nous avons vu apparaître aussi des prolongements aux cellules (voir fig. 8, 9 et 10). Mais grâce à l'examen que nous avons fait à l'état vivant, nous avons pu éviter l'erreur de les prendre pour des prolongements amœboïdes.

4° Comment l'auteur français, qui n'a pas examiné une seule préparation à l'état vivant, a-t-il pu écrire : « Dans cette histoire de la genèse des cellules géantes, nous avons parlé tout le temps de cellules mobiles, de prolongements mobiles, de pseudopodes, etc., et rien n'est plus frappant en effet que cette apparence de mobilité des éléments qui entrent en jeu » ?

C'est le meilleur témoignage que nous puissions recueillir pour la valeur de l'étude des lésions *in vivo*.

5° Pour nous prouver que l'épithélium des alvéoles pulmonaires ne participe pas à la formation du tubercule, Borrel nous montre une coupe à travers un poumon atteint de pneumonie caséeuse. Les alvéoles sont remplis de « Staubzellen », et d'après l'auteur « on peut voir l'épiderme en place, sans figures de division ».

Nous avons cherché cet épithélium, mais en vain. Nous trouvons bien un grand nombre de noyaux dans la paroi des alvéoles, mais dans le dessin rien ne prouve qu'il s'agit de cellules endothéliales (fig. 4, pl. XII).

6° D'après Borrel, le tubercule s'accroît par l'arrivée de nouveaux éléments mononucléaires et non par une multiplication des cellules préexistantes. Après le travail de Baumgarten sur la formation du tubercule, l'affirmation de Borrel ne laisse pas que d'étonner. Nous avons vu combien elle est peu conforme à nos observations; mais l'auteur lui-même va nous fournir la preuve de ce qu'il conteste.

Dans la fig. 1, pl. XII, Borrel a dessiné une belle figure de division, et dans le texte même nous lisons : « J'ai pu voir pendant toute cette période du 3e au 20e jour (époque de la caséification des tubercules initiaux) des figures de division, mais le plus souvent j'ai pu me rendre compte que les éléments en karyokinèse étaient des éléments migrateurs : j'ai compté jusqu'à 7 leucocytes en karyokinèse dans la coupe d'un seul vaisseau. Dans les parois alvéolaires, on rencontre toujours des figures de karyokinèse... »

Comment est-il possible de trouver dans la coupe d'un seul vaisseau jusqu'à 7 figures de division et de nier l'accroissement du tubercule par division cellulaire !

Sur quoi Borrel peut-il se fonder pour dire que « même en admettant que ce sont des figures de division d'éléments fixes du poumon, il est évident que ces cellules ne contribuent en rien au développement des tubercules qui nous intéressent » ?

Un peu plus loin, l'auteur parlant des réactions secondaires, s'exprime comme suit :

« Autour des grosses branches, les ganglions qui existent à l'état normal s'hypertrophient et montrent des figures de

division très nombreuses. Tous les lymphatiques participent à ce processus d'hyperplasie et de multiplication... »

Nous croyons avoir suffisamment démontré, par ces citations du texte même de Borrel, qne l'on doit admettre l'existence des divisions cellulaires dans le tubercule et par conséquent l'accroissement de ce dernier par la voie des divisions.

Du reste, même si Borrel n'avait pas trouvé de figures karyokinétiques, il n'eût pas été en droit de conclure comme il l'a fait; en effet, à côté de la division indirecte, nous avons la division directe, et il aurait dû établir l'absence de celle-ci.

Nous pourrions continuer cette critique, mais nous croyons avoir démontré suffisamment les fautes graves qui entachent le travail de Borrel. Les points fondamentaux de sa doctrine manquent de base et ses figures examinées impartialement, sans idée préconçue, sont bien plus favorables à notre thèse qu'à la sienne.

IIe PARTIE

ACTION CURATIVE DE LA TUBERCULINE

Nous arrivons maintenant au but réel de notre travail qui est d'étudier les phénomènes qui surviennent dans le tubercule sous l'action de la tuberculine.

Comme nous l'avons dit au commencement de ce travail, nous nous sommes servi dans nos expériences de la tuberculine de M. le professeur Denys, qui, avec le désintéressement dont il est coutumier, a bien voulu mettre à notre disposition la toxine nécessaire à nos recherches.

Mode d'administration. — La tuberculine a été administrée tantôt préventivement, tantôt après l'inoculation des bacilles dans le péritoine. Dans les deux cas, nous l'avons toujours injectée sous la peau, au moyen de la seringue de Pravaz ou de la seringue de Roux.

Doses injectées. — Elles ont été graduellement plus fortes. Nous commencions d'ordinaire par injecter aux chiens 1/2 ou 1 cm. cube de tuberculine pure. Nous augmentions progressivement la dose, en allant d'autant plus vite que l'ani-

mal manifestait moins de réaction thermique, tout en laissant un intervalle de 3, 4 et même 6 jours entre les différentes injections. Nous arrivions ainsi assez rapidement à injecter 20 cm. cubes de tuberculine, dose maxima injectée.

Généralités sur son action. — D'une façon générale, nous n'avons jamais constaté que la tuberculine, quelle que fût la dose à laquelle nous l'injections à nos chiens, ait produit sur eux une action toxique.

Quant à la *réaction thermique*, les injections *préventives* de tuberculine n'ont jamais provoqué chez les chiens une ascension thermique dépassant 39°,5.

Après l'inoculation des bacilles de Koch, les injections de tuberculine provoquaient une ascension thermique variable suivant la dose de bacilles donnée aux chiens.

Chez les chiens *à faible dose*, la température après les injections montait un peu au-dessus de 39°, sans dépasser jamais 39°,5. De plus, après avoir administré 3 ou 4 fois des doses de 10 cm. cubes de tuberculine, nous n'avons plus constaté cette ascension.

Chez les chiens *à forte dose*, après les premières injections, la température montait jusqu'à 39°,5 et le plus souvent dépassait ce chiffre ; mais après 2 ou 3 fortes doses de tuberculine, il n'a plus été observé de ces ascensions.

Chiens traités. — Nous avons traité de cette façon 9 chiens ayant pour témoins les chiens qui nous ont occupé dans la 1re partie de ce travail.

La dose de bacilles inoculée à ces chiens, soit dose faible, soit dose forte, est pour le chien tellement virulente qu'elle doit amener la mort de l'animal après 1 mois, 1 mois 1/2, à moins qu'il ne soit sacrifié dans l'intervalle, après que la réaction fébrile se fut montrée.

Nos chiens ont été tués après des intervalles variables, 11, 21, 33 et 87 jours.

Actuellement 3 de ces chiens sont encore en vie. Leur inoculation remonte à 6 mois, et extérieurement rien ne trahit la grave opération qu'ils ont subie. Ils ne présentent aucune perte de poids, alors que les chiens non traités ne

tardent pas à perdre en poids, malgré les bonnes conditions hygiéniques dans lesquelles ils vivent.

Un phénomène que nous avons toujours constaté à l'autopsie des chiens immunisés est la rapidité avec laquelle s'accroissent les tubercules. On dirait que chez ces animaux la formation de la néoplasie tuberculeuse est beaucoup plus rapide que chez les témoins.

Nous rappelons ici sommairement le relevé de l'autopsie de 2 chiens, 11 jours après l'inoculation.

Le 1er avait été soumis aux injections de tuberculine, et à l'ouverture du cadavre nous fûmes très étonnés de constater la présence de tubercules comme nous n'en avions jamais vu à pareille époque et même plus tard.

Après 11 jours, il y avait des tubercules dont les plus gros atteignaient 3, 4 millimètres de diamètre. Nous fûmes stupéfaits en ouvrant le 2e chien, le témoin, qui n'avait pas reçu d'inoculation de tuberculine. Pour un œil non exercé, le péritoine aurait pu passer pour tout à fait normal. Il était un peu plus blanc et moins transparent que normalement; à l'œil nu, on n'apercevait aucune nodosité. Si l'on s'était borné à cet examen superficiel, on aurait pu dire que la tuberculine favorisait la tuberculose.

Mais quand l'examen microscopique fut pratiqué, il fut tout à l'avantage du chien traité, au point de vue de la défense de l'organisme.

Chez le chien témoin, le péritoine, à peine altéré, montrait des bacilles en masse, tandis que chez le chien traité, malgré les apparences contraires, les bacilles étaient beaucoup plus rares.

Nous devons reconnaître que les différences n'étaient pas toujours aussi marquées, au point de vue de la prolifération cellulaire. Mais d'une façon générale, *le néoplasme tuberculeux est beaucoup plus développé chez le chien traité que chez le témoin, bien entendu si l'on tient compte de la dose injectée et du temps écoulé depuis l'injection.*

Nous croyons pouvoir conclure de ce fait que, chez le chien au moins, *la néoplasie tuberculeuse doit être considérée comme une réaction locale favorable de l'organisme, comme*

signe d'une défense s'exerçant avec plus d'énergie. Toutes choses égales d'ailleurs, plus le tubercule se développe rapidement, plus il y a de résistance de la part de l'animal infecté.

Ce qui nous confirme dans notre opinion c'est que chez la chèvre, dont la résistance à la tuberculose est bien connue, nous avons toujours vu les tubercules se développer avec une grande rapidité.

Pour bien faire ressortir la marche différente selon que l'animal est abandonné à ses propres forces ou aidé dans sa résistance par les injections de tuberculine, nous choisissons 3 couples d'animaux, injectés à la même époque et avec les mêmes doses de bacilles.

Couple tué après 11 jours. — Faible dose de bacilles. Ce sont les 2 animaux dont il a été question plus haut et dont les lésions macroscopiques étaient si inégalement développées.

Chien témoin, dont l'épiploon était à peine épaissi, montre après coloration une foule de bacilles, surtout le long des gros vaisseaux (fig. 10, pl. III).

La plupart de ces bacilles sont notablement plus longs que ceux qui constituaient l'émulsion injectée. En outre, un grand nombre d'entre eux forment des faisceaux.

Ces deux caractères, allongement et groupement en amas, nous ont toujours indiqué que les bacilles sont en état de pullulation active.

La figure 11 (pl. III) est une coupe de l'épiploon du même chien en dehors des gros vaisseaux, et dans une région où les bacilles sont plus rares. Quoique l'inoculation remonte à 11 jours, les lésions sont peu marquées : elles se réduisent à la turgescence des noyaux et une légère multiplication cellulaire.

Chien vacciné. — Comme nous l'avons dit, il présentait des tubercules magnifiques, qui ont fait croire à première vue à une extension considérable de l'infection bacillaire.

La figure 12 (pl. II) reproduit un de ces tubercules à un faible grossissement. On y voit deux sortes de noyaux : les noyaux plus grands et plus pâles des cellules fixes, les noyaux plus petits et plus colorés des cellules lymphatiques.

Le tubercule repose sur une couche de cellules adipeuses.

La fig. 13 (pl. IV) nous représente une partie de la même coupe, vue à un fort grossissement. Les bacilles y sont relativement clairsemés; plusieurs cellules n'en renferment qu'un; en outre ces bacilles sont courts.

Tous signes qui indiquent qu'ils se trouvent dans de mauvaises conditions de végétation. Pour ce qui regarde la structure, ce tubercule ne s'écarte pas du type que nous avons appris à connaître dans la Ire partie de ce travail. On y trouve des cellules fusiformes ou étoilées à gros noyau, et constituant les cellules fixes : entre ces cellules existent des espaces vides, occupés par les leucocytes.

Chien traité. — Tué après 21 jours : faible dose.

C'est le 1er chien qui nous ait montré des bacilles en dégénérescence. La fig. 14 (pl. IV) nous montre une coupe à travers l'épiploon. On y reconnaît de suite les cellules fixes ordinaires. Malgré l'époque reculée de l'injection, les bacilles sont restés courts, isolés; de plus, leur substance n'est plus continue, mais paraît formée de granulations placées bout à bout. Quelques granulations isolées se rapportent à des bacilles en voie de disparition.

Ajoutons que beaucoup de bacilles ne se colorent plus en rouge vif, mais présentent une teinte rose pâle. Ils semblaient retenir la matière colorante avec moins d'énergie. Nous n'avons pu les déceler qu'à la méthode de Ziehl-Gabbet.

Chiens tués après 33 jours. — Forte dose.

Chien témoin : les tubercules sont extrêmement riches en bacilles (fig. 15, pl. IV). Presque chaque cellule en renferme et dans certaines on en compte jusqu'à 30 et 40. Un grand nombre de ces bacilles sont allongés et en faisceaux. Il y a lieu de remarquer que les noyaux de beaucoup de ces cellules sont à peine colorés par l'hématoxyline : c'est comme une nécrose de coagulation.

Chien traité : beaucoup de nodosités présentent au centre des parties où les noyaux sont devenus rares et se colorent mal. Les corps protoplasmatiques fusiformes sont remplacés par une masse finement granuleuse. C'est exclusivement dans cette partie que l'on rencontre, par-ci par-là, des bacilles

mal colorés ou fragmentés. Ces espaces occupés par les bacilles présentent peu d'étendue, tandis que chez l'animal témoin, le champ bacillaire s'étend sur une étendue considérable (fig. 16, pl. III).

Chien vacciné tué après 87 jours. — A l'ouverture du ventre, ce qui nous frappe tout d'abord, c'est la consistance ferme du tubercule.

Nous avions l'habitude à chaque autopsie d'écraser quelques tubercules entre deux porte-objets, à l'effet de nous faire une idée sur le nombre des bacilles. Jusqu'à présent cet écrasement avait été relativement facile, les tubercules se laissant écraser et désagréger sous une pression faible. Au contraire les nodosités du chien de 87 jours, qui nous occupe, se font remarquer par leur dureté et font naître l'idée qu'ils doivent être le siège d'une transformation fibreuse. Sur les coupes on trouve une nécrose avancée dans la plupart des nodosités.

La figure 17 (pl. IV) nous représente trois tubercules. Le plus grand ne montre plus aucun noyau dans la partie centrale; le moyen, des noyaux rares, et le petit est encore parsemé de noyaux dans toute son épaisseur. A la périphérie des tubercules, on remarque une striation concentrique. A un plus fort grossissement (fig. 18, pl. III), on reconnaît dans les parties nécrosées des noyaux à un stade plus ou moins avancé de disparition. Ces noyaux sont séparés par une substance finement homogène, qui ne présente plus de traces de corps cellulaires. En dehors des parties nécrosées, on reconnaît très bien la couche de nature spéciale que nous n'avons pas encore rencontrée, et qui est du tissu conjonctif en voie d'organisation.

Les corpuscules de ces couches ne sont pas étoilés et turgescents comme ceux du tissu tuberculeux proprement dit : ils n'ont pas non plus les noyaux vésiculeux de ces cellules, mais le plus souvent, ce sont des corps fusiformes, à couche protoplasmatique étroite. Ces corpuscules écrasés, à noyau en bâtonnets, se colorent d'une façon diffuse. Le long de ces corpuscules et accolées contre eux, on voit de fines fibrilles de tissu conjonctif.

Chaque tubercule est ainsi entouré par une couche de tissu conjonctif jeune, qui l'enferme de tous côtés, et à laquelle il faut sans doute attribuer la résistance que le tubercule oppose à l'écrasement.

Que sont devenus les bacilles? Ils sont très rares et, pour les découvrir, il est nécessaire d'employer toute son attention (fig. 19 pl. IV). C'est dans les parties nécrosées qu'il faut les chercher.

Nous pouvons dire que les bacilles, sous forme d'un trait homogène bien coloré, font totalement défaut. Le bacille altéré se montre formé par une série de granulations. D'autres sont comme rongés, d'autres encore réduits à de petits points. En certains points, beaucoup de bacilles ne prennent la matière colorante que d'une façon très légère. Les bacilles colorés en rouge vif, fasciculés, font entièrement défaut.

En résumé, la tuberculine a exercé une action manifeste sur la marche de la tuberculose.

Chez les chiens témoins, sans aucune exception, nous avons vu l'infection progresser sans cesse et entraîner la mort chez les animaux que nous laissions suffisamment longtemps en vie.

Les bacilles se multipliaient, à tel point que de nombreuses cellules en étaient littéralement bourrées.

Chez les chiens traités au contraire, la multiplication est comme frappée d'arrêt.

Les bacilles restent rares, le plus souvent isolés dans les cellules, puis ils prennent mal la matière colorante, deviennent granuleux et disparaissent.

Mais l'action de la tuberculine ne se fait pas seulement sentir dans le péritoine; elle étend aussi son action sur la généralisation.

Dans les viscères des chiens traités, les bacilles sont rares, quelquefois impossibles à trouver, et presque toujours dégénérés, tandis qu'ils sont nombreux et bien colorés chez les témoins. Il ne serait à notre avis nullement téméraire de voir, dans les organismes clairsemés des animaux traités, des bacilles qui ont pénétré dans les viscères avant le commen-

cement du traitement et que la tuberculine a réduits à l'immobilité.

Comment expliquer l'action de la tuberculine? Le tubercule du chien traité ne diffère pas essentiellement de celui du chien témoin.

Des deux côtés nous avons des cellules conjonctivales et des leucocytes, enfin la répartition des bacilles est la même : dans les premiers jours, on les trouve dans les globules blancs et dans les cellules fixes, plus tard dans ces dernières seulement.

La tuberculine ne semble donc pas mettre en jeu de facteur spécial. D'après nous, *elle renforce simplement les forces de l'organisme dans la défense contre les bacilles*, l'englobement par les cellules fixes. Chez les chiens ordinaires, c'est le bacille qui l'emporte, aussi il pullule lentement, mais sûrement. Chez les chiens traités la cellule dédéveloppe un supplément d'activité et ce supplément est suffisant pour lui amener la prédominance et la victoire.

Il nous reste un devoir à remplir. Pendant tout le cours de ces recherches, M. le professeur Denys ne nous ménagea ni ses encouragements ni ses conseils désintéressés.

Que notre cher maître reçoive ici l'hommage de notre profonde reconnaissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDRAL, *Clinique médicale*, 1826; *Précis d'anat. path.*, 1829.
2. CRUVEILHIER, *Bullet. de la Soc. anat.*, 1826.
3. VIRCHOW, *Traité des tumeurs.*
4. LANGHANS, Ueber Riesenzellen, etc. (*Virch. Arch.*, Bd 42, 1868).
5. E. WAGNER, *Arch. f. Heilkunde*, Bd 2, 1861.
6. KÖSTER, *Ueber fungöse Gelenkentzündung*, 1869.
7. E. WAGNER, Das tuberkelähnliche Lymphadenom (*Arch. f. Heilkunde*, Bd 11, 1870).
8. SCHUPPEL, *Untersuch. über Lymphdrüsentuberk.*, 1871.
9. LUBIMOV, *Virch. Arch.*, 1874, Bd 75.
10. ZIEGLER, *Exper. Unters. über die Herkunft der Tuberkelelemente*, 1875.
11. HIP. MARTIN, Tuberculose des séreuses, thèse 1879.
12. KIENER, Tuberculose des séreuses (*Arch. de phys.*, 1880).
13. ARNOLD, *Virch. Arch.*, Bd 82, 83, 87, 88.

14. Koch, *Mittheilungen*, etc., 1884.
15. Baumgarten, *Zeitsch. f. klinische Medicin*, Bd IX, X, 1885.
16. Metschnikoff, *Virch. Arch.*, 1888.
17. Yersin, Tuberculose du foie (*Ann. Inst. Pasteur*, 1888).
18. Stchastuy, *Ann. Inst. Pasteur*, 1889.
19. Tchistovitch, *ibid.*, 1889.
20. Dobroklonski, *Arch. méd. expér.*, 1890.
21. Gilbert et Girode, *Congrès de la tuberculose*, Berlin, 1891.
22. Tripier, *ibid.* (Réf. *in* Arloing, Leçons, etc.).
23. Pilliet, thèse de Paris, 1892.
24. Kostenitch et Volkow, *Arch. méd. expér.*, 1892.
25. Straus, *Histogénèse du tubercule*, 1893; *Tuberculose et son bacille*, 1895.
26. Borrel, *Ann. Inst. Pasteur*, 1893, 1894.
27. Klebs, *Behandlung der Tuberculose*, 1894.
28. Thoma, *Lehrb. der path. Anat.*, 1894.
29. Leredde, *Arch. méd. expér.*, 1895.
30. Péron, thèse de Paris, 1895.
31. Weleker, *Ziegler's Beiträge*, Bd 18, 1895.
32. Schieck, *Ziegler's Beiträge*, 1896.
33. Kockel, *Virch. Arch.*, 1896.
34. Ch. Morel, *Congrès de médecine*, Montpellier, 1898.
35. Gilbert, *Congrès de Madrid*, 1898.

EXPLICATION DES PLANCHES I A IV

(Tous les dessins ont été faits à la chambre claire.)

Fig. 1. — 2 groupes de leucocytes, attachés à un jeune tubercule de l'épiploon de chien.

Zeiss, chambre chaude, 4. D.

Fig. 2. — Coupe de l'épiploon de chien, 48 heures après l'injection des bacilles.

a, cellules fixes pédiculées;
v, vaisseau capillaire;
l, leucocytes polymorphes.
Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 3. — Coupe de l'épiploon du même chien.

Fig. 4. — Coupe de l'épiploon de chien, 3 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 5. — Coupe de l'épiploon de chien, 6 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 6. — Coupe d'un tubercule de l'épiploon d'un jeune chien, 36 heures après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 7. — Coupe d'un tubercule de l'épiploon du même animal.

Zeiss, 4 D., Gram.

Fig. 8. — Coupe d'un tubercule de l'épiploon du même animal.

Zeiss, 4 D., Gram.

Fig. 9. — Éléments cellulaires de l'exsudat péritonéal produit par l'injection des bacilles.

a, cellule endothéliale à 2 noyaux, et renfermant 5 leucocytes;
b, cellule endothéliale à 3 noyaux, renfermant dans une vacuole un leucocyte en digestion;
c, cellule endothéliale renfermant 2 leucocytes chacun dans une vacuole;
d, cellule endothéliale renfermant des bacilles;
e, cellule endothéliale avec des leucocytes en partie détruits et des bacilles.

Fig. 10. — Morceau de l'épiploon d'un chien témoin, 11 jours après l'injection des bacilles. Étalé sur porte-objet et coloré par la méthode de Ziehl-Gabbet après dessiccation.

Zeiss, 4 1/12.

Fig. 11. — Coupe de l'épiploon du même chien.

Zeiss, 4 1/12.

Fig. 12. — Coupe de l'épiploon d'un chien traité à la tuberculine, 11 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, G.-A.

Fig. 13. — Coupe de l'épiploon du même chien.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 14. — Coupe de l'épiploon d'un chien traité, 21 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4 1/12. Ziehl, Gabbet.

Fig. 15. — Coupe de l'épiploon d'un chien témoin, 33 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 16. — Coupe de l'épiploon d'un chien traité, même époque que le précédent.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 17. — Coupe de l'épiploon d'un chien traité, 87 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4 1/12. Hématoxyline, Ziehl.

Fig. 18. — Coupe de l'épiploon d'un chien traité, 87 jours après l'injection des bacilles.

Zeiss, 4. A.

Fig. 19. — Coupe de l'épiploon du même chien.

Zeiss, 4. D.

II

DE L'AGGLUTINATION DU BACILLE DE NICOLAÏER

PAR LE SÉRUM D'ANIMAUX NORMAUX, TÉTANIQUES OU IMMUNISÉS

PAR MM.

Jules COURMONT et **JULLIEN**

Agrégé, médecin des hôpitaux. — Médecin stagiaire au Val-de-Grâce.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

I. — HISTORIQUE. PLAN. MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

L'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sang ou le sérum des tétaniques, par le sérum antitétanique est une question presque inexplorée.

Bordet[1], dans son mémoire *sur le mode d'action des sérums préventifs*, fait allusion, dans deux passages, à l'agglutination des cultures de bacille de Nicolaïer par le sérum de cheval normal ou immunisé, sans donner les doses employées, sans distinguer entre le sérum normal et le sérum antitétanique. Pour lui, « le bacille de Nicolaïer est susceptible de présenter au plus haut degré le phénomène de l'agglutination ».

L'année suivante, Sabrazès et Rivière[2] affirment qu'aucun sérum normal n'est agglutinant, tandis que les sérums provenant de tétaniques (homme, chien) ou le sérum antitétanique agglutinent. Il y aurait un séro-diagnostic du tétanos. Sabrazès et Rivière ont employé l'addition du sérum à 1/10 et 1/20 à des cultures âgées de 1 à 3 jours, et aussi, pour le cas humain, la culture en présence du sang. Faisons remar-

1. J. Bordet, *Annales Pasteur*, 1896, p. 206 et 211.
2. Sabrazès et Rivière, *Soc. de biologie*, 26 juin 1897.

quer dès maintenant que ces auteurs sont en contradiction avec Bordet, puisqu'ils considèrent les sérums antidiphtérique et antistreptococcique (très certainement de chevaux) comme non agglutinants. Notons aussi que les résultats positifs de séro-diagnostic ont été obtenus avec du sang d'homme ou de chien, qui, nous le verrons plus loin, peut parfois agglutiner normalement.

Bensaude [1], dans sa thèse, confirme, avec la collaboration d'Achard, le fait, vu par Bordet, que le sérum de cheval normal agglutine. Chez un cheval tétanique la réaction lui a paru plus rapide à 1/20. Quatre tétanos humains lui ont donné des résultats négatifs (1/5 et 1/10); trois avaient reçu des injections de sérum antitétanique ; un était en convalescence. Bensaude cite trois cas humains de Weinberg, également négatifs. Voilà donc 7 résultats négatifs de séro-diagnostic chez l'homme. L'addition de sérum a toujours été faite à la culture développée.

Tels sont les seuls renseignements, d'ailleurs contradictoires, que nous avons rencontrés dans la littérature.

Notre but primitif, en commençant nos recherches, avait été de savoir si le séro-diagnostic était possible avant l'apparition des contractures, à une époque où le sérum antitétanique pourrait être sûrement efficace. Nous avons ensuite élargi notre programme en étudiant le pouvoir agglutinant du sérum antitétanique.

Nos 104 expériences (dont les premiers résultats ont déjà été publiés [2]) seront relatées *in extenso* dans la thèse de l'un de nous [3]. Elles ont porté sur le sang ou le sérum de 56 hommes ou animaux normaux, tétaniques ou immunisés.

Nous avons utilisé les deux principaux procédés de recherche de l'agglutination : *l'addition à la culture faite* et *l'addition avant la végétation* (*culture en présence*).

Le premier procédé est le plus commode et le plus *constant*. Il donne avec le même sérum des résultats qui varient

1. BENSAUDE, *Le phénomène de l'agglutination* etc., thèse de Paris, 1897.
2. J. COURMONT, Congrès de Nantes, août 1898; *Soc. de biol.*, 3 déc. 1898.
3. JULLIEN, *L'agglutination du bacille de Nicolaïer*, etc., thèse de Lyon, 1898-1899.

peu. Le sang ou le sérum est additionné et intimement mélangé à la culture dans des petits tubes de 6 à 7 millimètres de diamètre. L'âge de la culture n'a pas une très grande importance; nous avons agglutiné facilement des cultures de 25 jours. Cependant les cultures jeunes sont un peu plus sensibles. Nous avons presque toujours employé des cultures de 24 heures à 6 jours. Le milieu était du bouillon de bœuf ou de veau, salé à 10 p. 1000 et peptoné à 20 p. 1000. L'addition de 1 p. 100 de gélatine paraît sans inconvénient.

Les proportions du mélange de sérum et de culture ont été très variables, ainsi qu'on le verra; des tubes à 1/3 ont toujours été faits pour les sérums non agglutinants.

L'agglutination peut se manifester presque instantanément; des examens successifs pendant plusieurs heures sont indispensables pour les sérums peu agglutinants ou les dilutions limites.

Le second procédé consiste à mélanger du sang ou du sérum à du bouillon ensemencé en même temps avec du bacille de Nicolaïer. Le mélange est cultivé à + 38°, à l'abri de l'oxygène. L'examen est fait au bout de 24 ou 48 heures. Ce procédé est *plus sensible* que le précédent. Comme on le verra, le même sérum est presque toujours plus agglutinant par la culture en présence que par l'addition à la culture faite dans la même proportion; bien plus, un sérum qui n'agglutine pas la culture faite peut être légèrement agglutinant si on fait le mélange avant la végétation. Néanmoins la culture en présence *n'est pas le procédé de choix*, car il est *inconstant*. Pour des raisons difficiles à déterminer (qualité du bouillon, de la peptone; abondance de l'ensemencement, etc.), le même sérum a un pouvoir agglutinant variable suivant les essais, en apparence identiques, qu'on fait par la culture en présence.

Ce pouvoir est au contraire très fixe si on additionne des cultures faites, même d'âges et en milieux différents. De plus, la nécessité de faire plusieurs cultures dans le vide pour le dosage du pouvoir d'un seul sérum entraînant à des opérations assez longues, on arrive à considérer la culture en présence comme un procédé de contrôle et non comme le

procédé usuel. Sa trop grande sensibilité, sa longueur technique le mettent au second plan. Nous l'avons cependant continuellement employé parallèlement au premier.

Deux échantillons de bacille tétanique ont été utilisés : l'un que nous possédons depuis 6 ans au laboratoire de Lyon et l'autre qui nous a été obligeamment envoyé, en 1897, par le professeur Nocard. Ils sont tous deux également agglutinables.

Nous avions, au début, essayé, pour faciliter les manipulations, les différents procédés de culture des anaérobies qui utilisent l'absorption de l'oxygène par une substance avide de ce gaz, et spécialement celui de H. Buchner. Le vide pneumatique est préférable. Presque toutes nos cultures ont donc végété en pipettes à boule, dans le vide, à + 38°.

L'examen macroscopique des cultures est insuffisant. Lorsque l'agglutination est très forte et très rapide, la formation de grumeaux, leur dépôt au fond du tube, la clarification du liquide sont des plus caractéristiques, mais, le plus souvent, l'*examen microscopique est indispensable*. Un objectif sec. grossissant 500 à 600 fois, est suffisant. La goutte sera examinée fraîche, sans aucune coloration.

Les cultures de bacilles de Nicolaïer, surtout jeunes, n'ont aucune tendance à l'agglutination spontanée. Les bacilles sont bien isolés, assez mobiles. Leur spore très réfringente rend la mise au point des plus faciles.

Même laissée à l'air pendant 48 heures, une culture n'agglutine pas spontanément; il se forme un dépôt au fond du tube, mais sans adhérence des bacilles entre eux.

Lorsque l'agglutination est bien nette, les bacilles sont réunis, immobiles, en énormes amas occupant quelquefois tout le champ du microscope, ressemblant, comme on l'a dit, à des *paquets d'épingles mélangées au hasard*. Les bâtonnets se croisent dans toutes les directions; les spores sont bien apparentes. Aucun bacille isolé ne s'aperçoit entre les amas. Il va sans dire que tous les intermédiaires sont possibles entre cette agglutination intense et la présence de quelques très petits amas, formés de quatre ou cinq bacilles, flottant au milieu d'une multitude de bacilles libres.

Les amas de bacilles de Nicolaïer agglutinés sont relativement peu solides et leur fragmentation est facile, sans toutefois arriver jusqu'à l'isolement complet de chaque élément. Cette fragmentation est presque fatale dans les cultures en présence au moment de la rentrée de l'air dans la pipette.

Des préparations fixées et colorées montrent que chaque bacille a gardé, dans l'amas, son individualité propre. On voit les bacilles fortement colorés noyés dans une gangue amorphe plus pâle.

II. — ESSAIS D'AGGLUTINATION PAR LE SANG OU LE SÉRUM DE L'HOMME ET D'ANIMAUX NORMAUX

Ces essais étaient le prélude indispensable des expériences devant porter sur le sang ou le sérum de l'homme et d'animaux tétaniques ou immunisés.

Les deux procédés ont été utilisés.

Les résultats ont été complètement négatifs, par les deux procédés et même à la dose considérable de 1/3 (une goutte de sang ou sérum pour trois gouttes de culture), avec le sang ou le sérum d'animaux très sensibles au tétanos tels que : *souris blanche*, *cobaye*, *lapin*, *grenouille*, ou moins sensibles tels que la *poule*, ou réfractaires tels que la *tortue*. Même après 48 heures, la culture faite, additionnée de sérum, ne présentait aucune tendance à l'agglutination ; à l'âge de 48 heures la culture en présence n'était nullement agglutinée.

Ont été expérimentés les sangs ou sérums de :

2 souris blanches, 2 cobayes, 5 lapins, 2 grenouilles, 1 poule, 1 tortue.

Il faut ajouter à ces animaux tous ceux qui ont servi aux tentatives de séro-diagnostic (voir III) et dont le sang n'a pas non plus agglutiné.

Les résultats ont été presque constamment négatifs, mais avec quelques exceptions, pour l'*homme* et le *chien*.

Cinq essais ont été faits avec du sang ou des sérosités pathologiques humaines. Le sang d'un homme sain et d'un

malade atteint d'hémorragie cérébrale, les sérosités de deux hydrothorax (cardiaque et brightique) n'ont jamais agglutiné, même à 1/3, par aucun des deux procédés. Seul le sang d'un typhique (en pleine période fébrile, avec phlébite et pleurésie), qui n'agglutinait d'ailleurs pas à 1/3 la culture faite, a agglutiné légèrement à 1/3 la culture en présence. A 1/10 l'agglutination était nulle. Si on ajoute le cas de tétanos humain que nous relaterons plus loin où le sang n'agglutinait pas, on peut conclure que le sang humain, pas plus que les sérosités, n'est agglutinant. Il est cependant juste de signaler le très léger pouvoir agglutinant de certains sérums (la fièvre typhoïde doit-elle être mise en cause?) essayés à de fortes doses par le procédé de la culture en présence. Le cas de séro-diagnostic positif de Sabrazès et Rivière avait été obtenu par ce procédé.

Avec le chien les résultats sont en général négatifs. De nombreux essais à 1/3, 1/5, et par les deux procédés, n'ont montré aucune tendance à l'agglutination. D'autre part, le sang d'un chien qui n'agglutinait pas la culture faite à 1/3 s est montré légèrement agglutinant à 1/3 par la culture en présence. A 1/10 l'action était nulle. Disons de suite que nous retrouverons ce chien, au chapitre III, en plein tétanos. Son sang n'agglutinait même plus à 1/3 par la culture en présence. La réserve que nous faisons pour le chien est donc de même ordre que celle faite pour l'homme, c'est-à-dire très légère. Ces faits démontrent simplement l'inconstance, la trop grande sensibilité du procédé par la culture en présence, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

Ces réserves sur le sang du chien nous sont encore dictées par le fait de séro-diagnostic positif chez le chien publié par Sabrazès et Rivière et par un fait semblable que nous relaterons plus loin. Sur 8 chiens tétaniques. un seul a agglutiné (d'ailleurs assez fortement). N'était-ce pas un cas de sérum normalement agglutinant?

Avec le sérum de *cheval* ou d'*âne* les résultats sont toujours positifs. C'est la confirmation des faits avancés par Bordet, Achard et Bensaude. Nous avons essayé le sérum de 6 chevaux :

2 sérums normaux non préparés.

1 sérum antidiphtérique (de Lyon).

a. Non préparé; — *b*. Additionné d'eucalyptol 4 p. 1000 et chauffé 30 minutes à + 59°.

1 sérum antidiphtérique (de Grenoble).

1 sérum antidiphtérique (de Lille).

1 sérum antidiphtérique (de Montpellier).

Tous ces sérums ont agglutiné soit la culture faite, soit la culture en présence.

Le dosage de ce pouvoir agglutinant a été soigneusement fait pour chacun d'eux, afin de comparer la puissance agglutinante du sérum de cheval normal et celle du sérum antitétanique. Les résultats ont été sensiblement les mêmes par les deux procédés.

Les deux sérums normaux ont agglutiné la culture faite lentement (6 à 8 heures) à 1/20 et n'ont pas agglutiné au-dessous de 1/50 même après 24 heures.

Le sérum antidiphtérique de Lyon n'agglutinait que légèrement à 1/8 à la 6e heure et n'agglutinait pas à 1/60 après 24 heures.

Le sérum antidiphtérique de Grenoble a été le plus agglutinant. L'agglutination était rapidement intense aux fortes doses; elle était appréciable à 1/80 à la 2e heure; elle n'atteignait cependant pas 1/100 à la 24e heure.

Le sérum antidiphtérique de Lille s'est montré très faiblement agglutinant; le mélange à 1/50 ne présentait aucun amas à la 24e heure.

Le sérum antidiphtérique de Montpellier était également peu agglutinant; son pouvoir ne dépassait pas 1/80 en 24 heures.

Il faut en conclure que *le sérum de cheval est toujours agglutinant*. Ce pouvoir dépasse rarement 1/50 et *n'atteint jamais* 1/100. L'immunisation antidiphtérique, le chauffage de 30 minutes à + 59°, l'addition de 4 p. 1000 d'eucalypto ne paraissent pas modifier la propriété agglutinante du sérum de cheval.

Le sang d'un *âne* a été nettement agglutinant à 1/10; au bout de 24 heures le mélange à 1/25 n'était pas agglutiné.

Il faut conclure de toutes ces expériences que le sang ou le sérum de l'*homme*, de la *souris blanche*, du *cobaye*, du *lapin*, de la *grenouille*, du *chien* (animaux sensibles au tétanos), de la *poule* (animal moins sensible), de la *tortue* (animal réfractaire) n'agglutinent pas les cultures de bacilles de Nicolaïer (addition après ou avant la végétation). Exceptionnellement, cependant, le sang de l'homme ou du chien peut être très légèrement agglutinant par la culture en présence. Le sérum de *cheval* ou d'*âne* (animaux très sensibles) est toujours doué d'un pouvoir agglutinant qui toutefois se manifeste rarement au-dessous de 1/50 et est nul à 1/100. L'immunisation antidiphtérique, l'addition d'eucalyptol (4 p. 1000), le chauffage de 30 minutes à + 59° paraissent sans influence.

L'existence d'un pouvoir agglutinant du sérum de certains animaux vis-à-vis du bacille de Nicolaïer n'est pas en rapport avec l'immunité ou la sensibilité naturelles de ces animaux pour le tétanos.

III. — ESSAIS DE SÉRO-DIAGNOSTIC DU TÉTANOS SPONTANÉ OU EXPÉRIMENTAL

Nous avons recherché le pouvoir agglutinant du sang d'un *homme* atteint de tétanos. Il s'agissait d'un tétanos généralisé survenu 21 jours après une blessure de la main. Les contractures commencèrent à diminuer (traitement au chloral, pas de sérum antitétanique) vers le 19e jour; la guérison survint au bout de 50 jours. A deux reprises, le 18e jour et le 33e jour de sa maladie, le sang de ce tétanique n'a pas agglutiné, même à 1/3. Il en a été de même avec le sang (1/3) puisé le jour de sa sortie de l'hôpital, c'est-à-dire après guérison. Voilà 5 *expériences négatives* à ajouter à celles de Bensaude et de Weinberg.

Tous les animaux suivants ont été rendus expérimentalement tétaniques par injection sous-cutanée de toxine. La prise de sang a toujours été faite dans le cœur de l'animal sacrifié en plein tétanos généralisé ou mort spontanément

quelques instants auparavant. Les résultats ont toujours été absolument *négatifs*, même à 1/5 et à 1/3, par les deux procédés, chez la *souris blanche*, le *cobaye*, le *lapin*, la *grenouille*. Ont été utilisés :

4 souris, 5 cobayes, 2 lapins, 1 grenouille, atteints de tétanos généralisé.

Nous avons multiplié nos essais sur le *chien* en raison d'un résultat positif qui s'est d'ailleurs trouvé isolé.

Voici d'abord le cas positif :

Un chien de forte taille reçoit, le 25 juin 1898, sous la peau, 30 cm. cubes de toxine tétanique. Il meurt le 29 juin de tétanos généralisé. Le sang est, de suite après la mort, puisé dans le cœur. On fait les mélanges suivants avec une culture en bouillon âgée de 7 jours : 1/5, 1/10, 1/25, 1/50. En même temps, *avec la même culture*, on expérimente le sang d'*un autre chien tétanique* et d'*un chien normal*. Disons de suite que, même après 18 heures, aucun des tubes contenant du sang de ces deux derniers chiens n'avait agglutiné même très légèrement. Au contraire : les dilutions 1/5 et 1/10 faites avec le sang du premier chien étaient macroscopiquement et microscopiquement agglutinées au bout d'une heure. A la 2e heure, l'agglutination était complète à 1/5 et 1/10 ; elle était appréciable au microscope à 1/25 et 1/50. A la 18e heure, l'agglutination était presque complète à 1/25, mais restait très légère à 1/50. Comme on le voit le pouvoir agglutinant du sang de ce chien était considérable, comparable en intensité à celui du cheval normal. Nous ne pensons pas cependant qu'il soit le fait du tétanos.

Le sang ou le sérum de 7 autres chiens tétaniques, également injectés avec 30 cm. cubes de la même toxine, morts également de tétanos généralisé, n'a jamais agglutiné, même à 1/3 et par la culture en présence. Bien plus, le sang d'un chien (voir au II) qui agglutinait à 1/3 la culture en présence avant l'injection de toxine s'est trouvé ne plus agglutiner puisé en plein tétanos généralisé. Cela prouve surtout l'inconstance du procédé de la culture en présence, mais aussi que le tétanos ne développe pas même un léger pouvoir agglutinant normal.

Le chien qui nous a donné un sérum agglutinant ne peut infirmer les sept résultats complètement négatifs. C'était probablement un animal possédant un sang normalement agglutinant; nous ne l'avions malheureusement pas essayé avant l'injection de toxine, en raison des résultats négatifs antérieurs. Il est, toutefois, curieux de rapprocher ce cas exceptionnel de celui de Sabrazès et Rivière.

Concluons qu'il ne faut pas compter sur l'agglutination du bacille de Nicolaïer par le sang des tétaniques pour faire soit un diagnostic précoce, soit une confirmation de diagnostic clinique, soit un diagnostic rétrospectif. *Il n'y a pas de séro-diagnostic du tétanos par la recherche de l'agglutination.*

IV. — POUVOIR AGGLUTINANT DU SÉRUM ANTITÉTANIQUE

A. Nous avons d'abord expérimenté le *sérum mis en vente par l'Institut Pasteur*. Deux flacons ont présenté le même pouvoir agglutinant.

L'action sur des cultures faites, âgées de 7 ou 8 jours, est extraordinairement *rapide* et *intense*. A 1/10, 1/20, l'agglutination est presque *immédiate;* en quelques minutes les tubes sont complètement clarifiés. A la 15e minute, les grumeaux sont bien nets à l'œil nu dans le mélange à 1/500 qui est complètement clarifié en 3 heures. A la 2e heure, la dilution à 1/1 000 présente déjà quelques amas au microscope. L'agglutination reste incomplète à 1/1 000 même après 24 heures.

Les cultures en présence de 1/1 000, 1/10 000, 1/50 000 de sérum examinées au bout de 48 heures donnent les résultats suivants. A 1/1 000 l'agglutination est maxima, on ne voit aucun bacille isolé ni mobile; à 1/10 000 les amas sont plus petits mais très nombreux, il existe cependant des bacilles isolés et mobiles; à 1/50 000 les bacilles sont en majorité isolés et mobiles, mais l'agglutination se manifeste par quelques petits amas qu'on ne retrouve pas dans la culture témoin.

Le sérum de l'Institut Pasteur agglutine donc la culture faite, très rapidement et complètement, à 1/500 et agglutine

encore légèrement à 1/1 000. Mis en présence de la culture pendant sa végétation il l'agglutine très complètement à 1/1 000, notablement à 1/10 000 et légèrement à 1/50 000.

Voici maintenant les résultats obtenus avec du *sérum antitétanique d'Alfort*, obligeamment envoyé par le professeur Nocard et provenant d'un autre cheval. Il immunisait à 0,000 000 000 2.

L'addition de 1/300 de sérum à la culture faite l'agglutine complètement en 1 heure; l'addition de 1/500 produit au bout d'une heure et demie une agglutination notable; celle-ci est complète à la 6e heure (liquide complètement clarifié, aucun bacille isolé au microscope). A 1/800 les grumeaux sont appréciables à l'œil dès la 6e heure et le microscope montre à ce moment une agglutination complète. A la 24e heure, toujours par action sur la culture faite, l'agglutination est des plus nettes à 1/2 000; elle est nulle à 1/4 800.

Si l'on met une goutte de culture sous le microscope et qu'on ajoute une trace de ce sérum sur le bord de la lamelle, on peut suivre la formation des amas qui s'opère en une à deux minutes.

Du sérum envoyé également par Nocard, mais *à l'état sec*, redissous dans l'eau salée, a agglutiné la culture faite, en 6 h. 1/2 à 1/1 000. La dessiccation ne prive donc pas le sérum de son pouvoir agglutinant.

Toutes ces expériences sont relatées en détail dans la *thèse de Jullien*, qui contient également trois figures explicatives.

Il en résulte que le sérum antitétanique, provenant de deux chevaux (au moins) fortement immunisés, comme le sont ceux de l'Institut Pasteur ou d'Alfort, s'est montré doué d'un *pouvoir agglutinant intense*. Il ne peut être question d'un pouvoir agglutinant normal. Nous avons vu que le sérum de 6 chevaux non immunisés n'agglutinait qu'à 1/50 et, en tous cas, jamais à 1/100. En considérant seulement l'action sur la culture faite, le sérum antitétanique agglutine *40 fois plus* que le sérum normal; cette proportion serait encore plus forte si on utilisait les résultats de la culture en présence.

B. Nous avons essayé le pouvoir agglutinant du sérum d'un *âne* en cours de vaccination. Ce sérum immunisait seulement à 0,0001, soit 2000000 fois moins que celui de Nocard. L'agglutination par addition à la culture faite a été très légère et très lente ; elle n'a pas dépassé 1/30 en 48 heures. Le pouvoir agglutinant de cet âne était très sensiblement le même que celui de l'âne normal (voir à II).

C. Pour avoir du sérum antitétanique provenant d'un animal dont le sang n'agglutine pas normalement, nous nous sommes adressés au *lapin*.

Un premier lapin de 2 kg. 370 reçoit, en 3 mois, 345 cm. cubes de toxine tuant le cobaye à 1/600 de cm. cube. Il est saigné. Son sérum essayé sur le jeune cobaye ou la souris blanche immunisait à 0,0001 comme celui de l'âne ci-dessus.

Le pouvoir agglutinant du sang recherché avant l'immunisation, trois fois au cours de celle-ci et enfin avec le sérum de la saignée mortelle a toujours été complètement nul, même à 1/5 sur la culture faite. Cependant, par la culture en présence, le sérum de la saignée (immunisant à 0,0001) s'est montré légèrement agglutinant. A 1/3 l'agglutination était complète ; à 1/50 on pouvait encore voir quelques petits amas de 8 ou 10 bacilles.

Il semble donc que le sang de notre lapin commençait à acquérir un faible pouvoir agglutinant, appréciable seulement par la culture en présence.

Un second lapin de 2 kg. 300 reçoit, en 3 mois 1/2, 209 cm. cubes de la toxine. Nous ne l'avons pas sacrifié, désirant pousser son immunisation aussi loin que possible. Des essais successifs du pouvoir agglutinant de son sang ont été faits avant l'immunisation et quatre fois pendant celle-ci. Jamais la culture faite n'a été agglutinée par l'addition de 1/5 de sang.

Ces expériences sur les lapins en cours d'immunisation étaient destinées à nous éclairer sur ce point précis : le sérum antitétanique, provenant d'un animal dont le sang n'agglutine pas normalement, est-il agglutinant? En d'autres termes, l'immunisation ne fait-elle que développer un pouvoir agglu-

tinant préexistant ou peut-elle le *créer* de toutes pièces? La question est très importante. Nous savons déjà (voir II) que le pouvoir agglutinant normal n'a aucun parallélisme avec l'immunité naturelle.

Que pouvons-nous conclure? Si on ne considère que les expériences réalisées sur la culture faite, le sérum de nos lapins n'a acquis aucun pouvoir agglutinant au moment où son pouvoir immunisant était déjà notable. Cependant, par la culture en présence, un léger pouvoir agglutinant s'est manifesté jusqu'à 1/50, alors que jamais le sérum de lapin normal n'agglutine, même par ce procédé. Il semble en résulter que *le pouvoir agglutinant peut être créé par l'immunisation* dans le sang d'un animal qui en était auparavant dépourvu, mais que cette nouvelle propriété ne se développe que *tardivement*, alors que l'immunisation est poussée assez loin. C'est notre opinion actuelle. Elle s'appuie également sur ce fait que le sérum de notre âne dont le pouvoir immunisant était sensiblement égal à celui du sérum de lapin n'était pas plus agglutinant que normalement. Donc, même chez les animaux dont le sang agglutine normalement, *il faut une forte immunisation* pour que l'augmentation du pouvoir agglutinant soit manifeste.

Nous faisons cependant une réserve. Nous n'avions pas essayé le pouvoir agglutinant du sang de notre lapin avant la dernière saignée par le procédé de la culture en présence; ce procédé est, comme nous l'avons dit, plus sensible que l'autre. Bien que le sang de 4 lapins normaux ou tétaniques n'ait jamais agglutiné la culture en présence, aurions-nous eu affaire à un cas exceptionnel de léger pouvoir agglutinant normal? La question sera résolue *ultérieurement*. Nous continuons la vaccination de notre second lapin et nous verrons si son sérum agglutinera la culture faite lorsqu'il sera aussi immunisant que le sérum de l'Institut Pasteur.

D. Concluons que *l'immunisation développe considérablement le pouvoir agglutinant normal du cheval.*

Cette augmentation du pouvoir agglutinant n'est sensible qu'*à une période déjà avancée de l'immunisation.*

L'immunisation, mais également assez tardivement,

semble pouvoir *créer le pouvoir agglutinant* chez les animaux (lapins) dont le sang n'était pas normalement agglutinant.

V. — ESSAIS D'AGGLUTINATION DE LA TOXINE

La toxine tétanique en présence de 1/5, 1/3 de sérum antitétanique, même laissée 20 heures à + 38°, ne présente *aucun trouble, aucun dépôt.*

VI. — ESSAIS DU POUVOIR AGGLUTINANT DU SANG D'ANIMAUX AYANT REÇU DES INJECTIONS DE SÉRUM ANTITÉTANIQUE

L'injection sous-cutanée du sérum antitétanique produit l'immunisation de l'animal. Donne-t-elle au sang de ce dernier le pouvoir agglutinant? On se rappelera que, pour Nicolas [1], le sang normal ou des diphtériques n'agglutine pas le bacille de Löffler tandis que le sérum antidiphtérique agglutine certaines races du bacille. Le sang des diphtériques traités par le sérum agglutine légèrement les cultures agglutinables par le sérum.

Un cobaye de 300 grammes reçoit, en 13 jours, sous la peau et dans le sang, 5 c.c. 1/4 de sérum antitétanique Nocard (voir plus haut). Son sang, puisé avant toute injection, après chaque injection et quatre jours après la dernière, n'a jamais agglutiné la culture faite (1/5).

Nous avons alors employé la souris blanche pour avoir un animal de poids minime.

Un souris de 10 grammes reçoit, sous la peau, 1 c.c. 1/2, soit 1/6 de son poids, de sérum Nocard agglutinant à 1/2000. Elle est sacrifiée 18 heures après. Son sang n'a aucun pouvoir agglutinant à 1/5.

Un souris de 20 grammes reçoit, sous la peau, en trois jours, 5 c.c. 3/4 de sérum de l'Institut Pasteur agglutinant au-dessus de 1/1000. Son sang est légèrement agglutinant à 1/2, 1/10, 1/25 en 1 heure. A la 6e heure il n'existe que

1. NICOLAS, *Soc. de Biologie*, 25 juillet 1896; 4 juin et 29 octobre 1898.

des traces d'agglutination à 1/100. A la 24e heure l'agglutination ne dépasse pas 1/100 et est même très légère dans ce tube.

Ces expériences montrent, par la simple comparaison des chiffres, que *la substance agglutinante du sérum est en partie détruite ou éliminée de l'organisme immunisé par le sérum.* Il a fallu, pour retrouver un léger pouvoir agglutinant du sang, injecter à la souris plus du quart de son poids de sérum. La simple dilution de ce dernier aurait dû donner au sang un pouvoir agglutinant supérieur à 1/250.

L'immunité acquise par injection de sérum antitétanique à un animal *ne s'accompagne pas* (à moins de doses colossales de sérum) *d'un pouvoir agglutinant du sang de ce dernier.*

VII. — CONCLUSIONS

1° Pour rechercher le pouvoir agglutinant d'un sérum sur le bacille de Nicolaïer, la mise en présence du sérum et de la culture faite est un procédé plus fidèle, quoique moins sensible, que l'addition du sérum à la culture avant la végétation de celle-ci.

2° Le sang ou le sérum de l'*homme*, de la *souris*, du *cobaye*, du *lapin*, de la *grenouille*, du *chien* (très ou assez sensibles), de la *poule* (moins sensible), de la *tortue* (réfractaire) n'agglutine pas normalement le bacille de Nicolaïer. Le sang ou le sérum du *cheval* et de l'*âne* (animaux très sensibles) agglutine toujours, mais seulement jusqu'à 1/50 ou 1/100 au maximum. Il n'y a donc aucune relation entre l'immunité ou la réceptivité naturelles d'un animal pour le tétanos et la présence ou l'absence du pouvoir agglutinant de son sang pour le bacille de Nicolaïer.

3° Il faut faire quelques réserves pour le sang de certains hommes ou chiens qui peut être normalement agglutinant (très faiblement et très exceptionnellement).

4° L'intoxication tétanique ne s'accompagne pas de modifications dans les propriétés agglutinantes du sang. Il n'y a pas, à ce point de vue, de séro-diagnostic du tétanos.

5° L'immunisation du cheval augmente considérable-

ment le pouvoir agglutinant normal du sérum de cet animal, qui peut s'élever à 1/2000 et même à 1/50000.

6° L'immunisation ne paraît agir qu'assez tardivement sur sur le pouvoir agglutinant du sang. Un sérum d'âne, déjà immunisant à 0,0001, n'avait pas un pouvoir agglutinant supérieur à la normale.

7° L'immunisation paraît, lorsqu'elle est assez avancée, pouvoir créer le pouvoir agglutinant dans le sang d'un animal (lapin) qui en était totalement dépourvu auparavant. Des expériences se poursuivent sur ce point.

8° La toxine tétanique n'est pas agglutinée par le sérum antitétanique.

9° L'injection de sérum antitétanique, tout en immunisant, ne développe pas de pouvoir agglutinant dans le sang; bien plus, la substance agglutinante du sérum disparaît en grande partie de l'organisme injecté.

10° En somme :

a) *Aucun rapport entre l'immunité naturelle vis-à-vis du tétanos et l'existence du pouvoir agglutinant du sang.*

b) *Pas de séro-diagnostic du tétanos par la recherche de l'agglutination.*

c) *L'immunisation par injections successives de toxine développe et même crée, lorsqu'elle est poussée très loin, le pouvoir agglutinant du sang.*

d) *L'immunisation par injection de sérum antitétanique ne s'accompagne de pouvoir agglutinant du sang qu'avec l'emploi de doses considérables.*

On voit combien sont nombreux, pour l'agglutination comme pour tant d'autres points, les rapprochements entre le tétanos et la diphtérie.

III

RECHERCHES
SUR LE MICROCOCCUS TETRAGENUS
A L'OCCASION
D'UN TÉTRAGÈNE VIRULENT RECUEILLI CHEZ L'HOMME

(*Morphologie, développement, virulence, processus pathologique*)

PAR MM.

F.-J. BOSC et **L. GALAVIELLE**
Professeur agrégé. chargé de cours — Professeur agrégé
à l'Université de Montpellier.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE)

On ne peut plus considérer, à l'heure actuelle, le M. tetragenus comme un microbe purement saprophyte. Les observations publiées dans ces dernières années ont montré que ce micro-organisme peut jouer chez l'homme un rôle pathogène et y acquérir une virulence considérable. Les recherches de Gaffky, de Boutron, de Teissier, de Chauffard et Ramond, en particulier, nous avaient déjà fourni des renseignements de plus en plus précis sur la morphologie, la biologie et les conditions de virulence de ce microbe.

Nous avons pu observer trois cas d'infection humaine par le tétragène et recueillir, dans les lésions, ce micro-organisme à l'état de pureté. Il nous a donc été possible de reprendre son étude systématique, et de mettre en relief certains faits encore incomplètement étudiés.

Il eût été bien difficile de faire porter également cette étude sur nos trois échantillons de tétragènes; nous n'avons suivi d'une façon complète qu'un seul d'entre eux retiré d'un foyer de gangrène pulmonaire, et qui avait présenté, dès le début, la virulence la plus marquée.

Observation (*résumée*). — Un homme âgé de 45 ans entre à l'hôpital dans un état d'affaissement très grand, avec de la dyspnée et, de temps à autre, des quintes de toux suivies d'une expectoration grisâtre, d'odeur fétide, gangreneuse. L'examen du thorax révèle dans le lobe inférieur du poumon gauche une zone de submatité, avec, à ce niveau, un foyer de râles sous-crépitants et une respiration légèrement soufflante.

En procédant à un examen complet du malade on constate l'existence d'une gangrène humide de l'orteil droit. La prostration fait des progrès rapides et le malade meurt. A *l'autopsie*, le poumon gauche, présente un emphysème prononcé du sommet et des bords; son lobe inférieur est augmenté de volume, de couleur lie de vin et ne crépite plus. A la coupe on constate, dans ce lobe, de l'œdème, une congestion hémorrhagique surtout marquée autour d'un foyer de gangrène pulmonaire du volume d'une noix. Les bords immédiats du foyer sont formés par un tissu pulmonaire grisâtre, dense, qui va en se ramollissant jusqu'au niveau de la cavité gangreneuse; celle-ci est remplie d'un liquide grisâtre, visqueux, assez fétide. La surface de la cavité est mollasse, recouverte de lambeaux sphacéliques gris verdâtres.

Le liquide ensemencé sur des milieux liquides et solides a donné des cultures pures d'un tétragène virulent d'emblée pour la souris et le cobaye. Après passage sur ces animaux nous avons obtenu de belles cultures qui ont été le point de départ des études qui suivent.

A. — Cultures

Nous avons cultivé ce tétragène sur les milieux liquides et solides ordinairement employées en bactériologie.

1° *Milieux liquides*. — Sur *bouillon ordinaire alcalinisé*, à la température de 37°, il se fait un développement rapide. Au bout de 20 heures, on constate, à la partie inférieure du tube un léger nuage grisâtre et un petit dépôt de même couleur. Au bout de 24 à 48 heures, le bouillon est légèrement trouble dans toute son étendue et le dépôt est devenu abondant, plus épais, visqueux; lorsqu'on agite le tube, ce dépôt s'élève lentement sous forme de spirales également lentes à retomber. Ce dépôt va en augmentant jusque vers le 6e jour et le bouillon présente un trouble généralisé. A partir de ce moment, le dépôt se tasse de plus en plus et le liquide devient clair. Dans un cas cependant, le bouillon était encore légèrement trouble au 18e jour. Au 25e jour,

le bouillon est toujours parfaitement limpide et le dépôt fortement tassé a une couleur gris sale.

Sur ce milieu, le tétragène conserve sa vitalité et sa virulence pendant plusieurs mois.

Dans le *bouillon fortement alcalinisé*, à la température de 37° C., nous avons constaté déjà au bout de 16 heures un dépôt abondant d'aspect floconneux. Cette apparence floconneuse du dépôt persiste quelques jours, puis la viscosité et la densité caractéristiques apparaissent et augmentent comme pour le bouillon ordinaire. L'alcalinisation du bouillon amène donc un développement plus rapide du tétragène, pendant les premiers jours tout au moins.

Avec le *bouillon acide* à 37°, le développement se fait avec une rapidité un peu moindre que dans les cultures précédentes ; au 3e jour, on a toutefois un dépôt abondant, mais, par la suite, le développement est moins prononcé, et le dépôt devient moins volumineux que dans le bouillon alcalin.

Nous avons noté en outre que le trouble du bouillon pendant les premiers jours est plus discret et formé par un nuage finement poussiéreux.

Dans les *milieux liquides sucrés*, bouillons glucosés, lactosés, maltosés non alcalinisés, à 37°, le développement se fait comme dans le bouillon légèrement acide; le dépôt, moins abondant, augmente jusqu'au 13e jour et la culture demeure maigre par rapport au bouillon peptonisé alcalin.

Le *lait* ne coagule pas et ne change pas d'aspect; le développement du tétragène s'y fait avec une faible intensité.

Dans le *bouillon tournesolé*, on observe après 24 heures un dépôt abondant avec trouble du bouillon qui a déjà pris une teinte rouge vineuse. Au bout de 48 heures le dépôt, très abondant, est de couleur violacée tandis que le bouillon a une teinte rosée qui va en s'atténuant les jours suivants. Au 7e jour le bouillon est complètement décoloré et le dépôt, très épais, violâtre, a une apparence granuleuse.

MILIEUX SOLIDES. — Les cultures ensemencées, en stries, sur *agar peptonisé alcalin* à 37° ont un aspect caractéris-

tique. Au bout de 16 heures, on constate le long de la strie de petits points grisâtres, brillants; ces points s'accroissent, forment des granulations d'aspect humide qui déjà au bout de 24 heures entrent en contact, et forment ainsi des figures sinueuses plus développées à la partie inférieure de la strie. Après 48 heures, la réunion complète de chacun de ces éléments, forme une ligne épaisse, grisâtre, large de 4 à 5 millimètres, à bords sinueux, ondulés. Au 4ᵉ jour, on trouve une coulée large, très épaisse, bombée, humide, blanc grisâtre et renflée à sa partie inférieure. La culture augmente de largeur et du 8ᵉ au 10ᵉ jour elle a envahi toute la surface de l'agar. Si on veut enlever avec l'aiguille de platine une partie de la culture, on voit qu'elle est gluante, visqueuse et s'étire en filaments. Comme cette culture visqueuse a formé, dès les premiers jours, une couche épaisse le long de la strie, elle a une tendance à couler lentement par l'effet de la pesanteur; c'est ce qui explique que la partie inférieure soit plus épaisse, renflée et forme comme une grosse larme brillante. La coloration de la culture est homogène au début, mais le 4ᵉ jour, ainsi que Teissier l'avait déjà exactement noté, on voit, à la surface, apparaître des stries et un léger pointillé blanc brillant qui, d'abord discrets, forment vers le 15ᵉ jour un véritable réseau. Celui-ci est surtout prononcé sur la partie inférieure renflée; au 26ᵉ jour, les stries et le piqueté blanc sont devenus encore plus apparents. Nous avons ensemencé à part ces points blancs et nous avons obtenu une *culture blanc de lait dans toute son étendue;* mais cette coloration s'est atténuée peu à peu et, vers le 26ᵉ jour, la culture était devenue grisâtre. Le réensemencement de cette dernière a donné des cultures grises.

Sur *agar sucré maltosé*, *lactosé et glucosé*, neutre ou légèrement alcalinisé, à 37°, le développement se fait bien et de la même façon que sur agar ordinaire avec formation dès le 4ᵉ ou le 5ᵉ jour d'un piqueté blanc superficiel. Il nous a semblé que les cultures sur agar lactosé étaient un peu plus opaques et d'un blanc grisâtre plus sale.

La *gélatine* à 20° ou 22° n'est pas liquéfiée. L'ensemencement en stries donne un développement plus lent que sur

agar, et les colonies ont une tendance à demeurer isolées et s'étalent peu. Au 2ᵉ jour, en effet, on a de toutes petites colonies rondes, grisâtres, isolées le long de la strie. Au 4ᵉ jour, les stries sont couvertes de petites sphères d'un blanc de lait qui se touchent par un point; ce n'est qu'au 15ᵉ jour que la culture a atteint son plus grand développement sous forme de grosses gouttes qui ressemblent à des larmes de cire vierge ou à des pendeloques brillantes d'aspect plus ferme que sur agar. Elles portent à la surface un pointillé blanc.

Le *sérum de cheval coagulé*, ensemencé en stries, à 37°, donne un développement très rapide. Dès la 24ᵉ heure, on constate une traînée humide renflée à sa partie inférieure. Au bout de 48 heures, la culture est épaisse, présente de grosses gouttes mucoïdes devenues plus volumineuses encore au 3ᵉ jour et allongées en forme de larmes. Au 5ᵉ jour, ces larmes ont coulé jusqu'au fond du tube et presque toute la surface de l'agar a cultivé. Le pointillé blanc a apparu dès le 3ᵉ jour, à la surface de la culture.

Sur *pomme de terre*, à 37°, le développement est ordinairement plus lent. Au bout de 24 heures on ne trouve que de petites traînées blanchâtres formées par de fines granulations d'aspect vésiculeux, claires, qui, au 4ᵉ jour, deviennent plus volumineuses, saillantes, arrondies, blanchâtres ou même blanc de lait. Elles se réunissent, forment des lignes festonnées, surélevées, de consistance visqueuse. Ces traînées deviennent de plus en plus étalées, brillantes et envahissent toute la surface de la pomme de terre.

Sur *carotte*, le développement se fait comme sur pomme de terre; on constate de petites sphères, visibles au bout de 24 heures; au 3ᵉ jour elles sont réunies, forment une traînée gluante, blanc de lait, comme moniliforme. Au 7ᵉ jour toute la surface est envahie par une culture blanchâtre, brillante, visqueuse.

Nous avons étudié le développement du tétragène en cultures faites *sous une couche d'huile;* le développement s'est fait mais n'a pas atteint l'intensité des cultures sur bouillon; le dépôt est resté peu épais.

B. — MORPHOLOGIE ET DÉVELOPPEMENT

On a donné au micro-organisme qui nous occupe le nom de tétragène parce qu'il est formé de quatre cocci disposés en carré, séparés les uns des autres par une ligne claire mais réunis dans une même capsule mucilagineuse. C'est là la forme typique du tétragène. Mais l'étude de son développement dans les cultures ou dans les tissus montre qu'à côté des *tétrades* régulières ou irrégulières, on trouve des formes en *triade*, des formes *diplococciques* et de gros *cocci isolés*, qui constituent autant de formes de passage du même micro-organisme. Ces faits déjà signalés par Boutron ont été bien étudiés récemment par Teissier.

L'étude que nous avons faite de la morphologie et du développement du tétragène dans les milieux de culture et chez les animaux nous a permis de noter des faits intéressants.

1° Examen des cultures. — Sur *bouillon ordinaire*, on trouve, pendant toute la période de développement de la culture, des formes très variables mais l'on constate des différences suivant qu'on examine le dépôt ou la partie supérieure du bouillon. Dans le dépôt, il existe surtout des tétrades. Certaines sont volumineuses, à éléments arrondis, égaux ou irréguliers, d'autres sont de petite taille et les éléments sont d'égal volume ou bien l'un d'eux a un volume 3 ou 4 fois plus considérable (*a*, *b*, *c*, *d*, fig. 1).

Dans la partie superficielle du dépôt, on trouve des triades nombreuses formées par 3 éléments égaux ou par 2 petits et 1 volumineux; ces éléments sont arrondis sur leur face externe et aplatis sur les faces contiguës (voir 2, fig. 1).

Dans la partie inférieure du bouillon, dans la couche située au-dessus du dépôt, on trouve, en dehors des triades, des formes diplococciques de volume très inégal : les unes, très volumineuses, ont l'aspect d'un grain de café, d'autres présentent une dépression sur leur bord externe ou une petite encoche sur leur face plane indiquant un début de

bipartition. Il en est qui sont 4 à 5 fois plus petites que les précédentes, formées par 2 éléments séparés par une ligne claire et disposés en chaînettes. Celles-ci ressemblent à des chaînettes de streptocoques dont les lumières seraient disposées tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre et dont les éléments seraient très variables comme volume (voir 3 et *m*, *n*, *chr*, fig. 1). A la surface du bouillon, on trouve surtout ces formes diplococciques et des formes cocciques. Ces dernières sont constituées par une boule ronde ou irrégulièrement ronde présentant un point central brillant dont on peut suivre la transformation en une ligne claire ou en un triangle lumineux aboutissant à une division en diplocoques ou en triade. La division peut dans d'autres cas se marquer d'abord à la périphérie et l'on voit les coques prendre une forme en triade ou présenter une dépression circulaire profonde, en bouton de chemise (*s* à *y*, fig. 1).

On retrouve tous ces stades de développement sur le *bouillon acide,* mais les éléments, d'une façon générale, sont plus grêles. Il existe des chaînes de 7 à 8 diplocoques, terminées par une ou plusieurs tétrades volumineuses, ou par un gros diplocoque présentant des encoches de division. Ces chaînettes peuvent être encore formées par une succession irrégulière de diplocoques, de tétrades et de triades de volume très variable. Ces formes (*ch*, *ch*, fig. 1) se voient également dans le bouillon alcalinisé.

Sur l'*agar peptonisé ordinaire*, on trouve toutes les formes dès le début, mais avec prédominance des tétrades et rareté des formes cocciques. A mesure qu'on avance, les formes de division deviennent plus nombreuses et au 26e jour, par exemple, quoique les tétrades dominent toujours, les autres formes sont très abondantes. Nous y avons trouvé des formes cocciques volumineuses formant des chaînes de quatre éléments, disposées en lignes droites ou flexueuses. Les formes diplococciques de même que les triades sont de taille très variable, dans leur ensemble, et pour chacun de leurs éléments. Les figures les plus remarquables nous ont été fournies par l'association de grosses tétrades régulières, de tétrades dont un des éléments s'est subdivisé en quatre

éléments très petits et d'autres formes irrégulières. Il semble que l'on ait affaire à un processus de division qui, parti de grosses tétrades, aboutit à la formation d'une véritable plaquette de tétragènes à éléments très petits (*tr*, fig. 1). Dans les cultures âgées ce processus de division est parfois poussé tellement loin qu'il semble au premier abord que l'on ait affaire à une zooglée formée de microcoques de très petite taille appendue à deux ou trois gros tétragènes (*st*, *st*, fig. 1). A un examen attentif, on voit qu'il s'agit de tétragènes dont le volume est devenu de plus en plus réduit par suite d'une

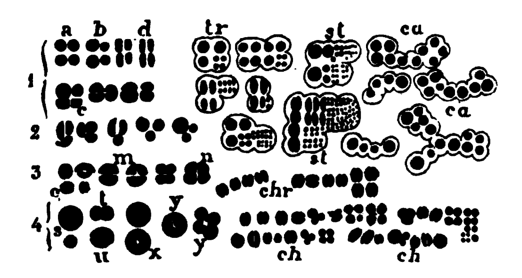


Fig. 1.

1. *Groupe de tétrades : a)* tétrade régulière ; *b)* tétrade irrégulière à éléments arrondis ; *c)* tétrades irrégulières à éléments aplatis sur une ou plusieurs faces ; *d)* tétrades à éléments allongés. — 2. *Groupe de triades* de formes variables, — 3. *Groupe de formes diplococciques : e)* régulières à lumière droite ; *m)* avec une encoche latérale ; *n)* avec une double encoche latérale. — 4. *Groupe de formes cocciques : s)* coccus plein, volumineux ; *t)* coccus à dépression circulaire médiane ; *u)* coccus à dépression profonde ; *x)* coccus avec lumière centrale à trois branches ; *y)* à 4 branches. — *ch)* chaînes formées d'éléments divers ; *chr)* chaînes formées uniquement de diplocoques ; *st*, *st)* groupes dus à la division successive et aboutissant à la formation d'une masse d'apparence zoogléique ; *tr)* stade de début de cette division ; *ca)* chaînes formées de tétrades, de cocci et de triades encapsulées.

division successive rapide, ce processus de division partant de tétragènes volumineux.

Sur *gélatine*, les formes diplococciques sont très nombreuses, de même que les chaînettes à éléments égaux. Ces chaînes, qui débutent souvent par une tétrade volumineuse, se continuent par quatre à six éléments diplococciques pour se terminer par un coque volumineux. On y constate également des processus de division entraînant la formation d'amas ou plaquettes zoogléiques. Il nous a semblé que les formes de très petite taille étaient plus abondantes dans ce milieu.

Nous avons observé les mêmes faits pour le *sérum de cheval coagulé*.

Sur *pomme de terre* et sur *carotte* les éléments sont plutôt volumineux. Les formes cocciques, rondes ou à dépression unique ou multiple, forment des chaînettes, de même que les diplocoques. Dans ces chaînes de diplocoques sont souvent intercalés un coccus volumineux ou une triade et l'on aboutit à une grosse tétrade.

2° Examen des milieux vivants. — Les examens de pus recueilli dans des abcès au début de leur formation et en particulier le pus développé dans le péritoine montrent surtout l'existence des formes de tétrades. D'une façon très générale, l'examen direct des organes contaminés permet de constater que non seulement les tétrades prédominent de beaucoup, mais qu'il s'agit le plus souvent de tétrades régulières. Toutefois les formes diplococciques sont assez fréquentes et il nous a paru qu'elles l'étaient davantage dans le sang des animaux infectés. On retrouve cette tendance dans des cultures faites avec les différents milieux contaminés, c'est ainsi que les premières cultures faites avec du pus donnent surtout des tétrades, tandis que celles qui ont été faites avec le sang du cœur ou le poumon donnent de nombreuses formes diplococciques.

3° Capsule. — Le tétragène est un microbe encapsulé. Cette capsule est épaisse, mucilagineuse. Elle se colore assez facilement par l'éosine et c'est elle sans doute qui donne au pus tétragénique sa couleur grisâtre et sa viscosité. On la trouve aussi bien autour des formes diplococciques, cocciques et des triades que des formes en tétrades, et elle moule sa forme sur celle de l'élément qu'elle entoure. Lorsque plusieurs tétragènes sont en contact, l'accolement des capsules peut se faire d'une façon très intime, de sorte qu'il semble parfois que plusieurs éléments soient réunis dans une même gaine mucilagineuse. Cette capsule paraît développée au maximum autour des tétragènes retirés du pus péritonéal.

D'après les auteurs cette capsule ne se montrerait qu'autour des tétragènes développés dans les milieux vi-

vants, elle disparaîtrait dans les cultures. Nous avons repris l'étude de cette question. Nous avons vu qu'en effet la capsule n'était pas apparente dans les cultures sur bouillon, mais sur les divers milieux solides que nous avons employés, elle peut être visible autour de toutes les formes de développement. Son existence permet de comprendre la cohésion des éléments qui constituent les triades et les tétrades; elles nous explique aussi l'existence de ces amas de tétragènes de tailles diverses dont les subdivisions, de plus en plus petites, peuvent prendre un aspect zoogléique. C'est qu'en effet ces groupements sont réunis dans une même masse mucilagineuse. Il en est de même d'ailleurs des chaînettes dont les éléments sont réunis par la capsule, celle-ci présentant seulement de légers étranglements à sa périphérie. Sur le bouillon lui-même la capsule peut être visible autour des éléments les plus volumineux. Il est fort probable que si elle n'est pas facile à mettre en évidence sur les milieux liquides, c'est, sans doute, parce qu'elle s'étale davantage, se gélifie, devient diffluente et par suite invisible à l'œil. Nous pouvons donc admettre que le tétragène possède une capsule dans tous ses milieux de culture et cela nous permet de comprendre la ressemblance si frappante entre le pus tétragénique recueilli chez un animal et les cultures de tétragène en milieu liquide ou solide.

En résumé, le tétragène est un micro-organisme dont la tétrade régulière est la forme la plus typique, mais qui subit un processus de division entraînant des formes extrêmement variables. De la forme coccique, on peut aboutir d'emblée à une tétrade régulière par formation d'une double ligne claire se coupant à angle droit au centre du coccus; on peut aboutir également à un diplocoque ou à une triade.

Les éléments primaires qui composent ces derniers éléments peuvent être d'égal volume ou présenter une inégalité très forte. Ils peuvent par division simultanée aboutir à une tétrade, ou bien chacun d'eux peut, avant d'être arrivé à la tétrade, se diviser indépendamment des autres, de façon que l'on peut avoir, par exemple, un tétragène à éléments

très petits, greffé sur un diplocoque ou une triade. Le même fait, peut se produire avec la tétrade complètement développée; chacun de ses éléments peut donner naissance à des tétragènes de très petite taille, ceux-ci à d'autres, ce qui nous explique les formes et les groupements si curieux que nous avons signalés (voir fig. 1). La prédominance possible de formes diplococciques, dans certaines cultures, ou dans un milieu pathologique doit être retenue de façon à éviter des erreurs d'interprétation. Nos recherches nous ont montré qu'il pouvait en résulter des difficultés considérables dans le diagnostic bactériologique.

C. — VIRULENCE. EFFETS PATHOGÈNES

Inoculations. — Les tétragènes expérimentés par divers auteurs ont donné des résultats variables, à la suite de leurs inoculation aux animaux. Les recherches de Boutron, mais surtout celles de Teissier, ont montré le pouvoir nettement pathogène de ce micro-organisme, surtout pour la souris et le lapin. Teissier a mis en lumière un certain nombre de faits importants capables de nous expliquer les divergences ou les insuccès des expérimentateurs, en particulier pour ce qui regarde les doses de culture à injecter.

Notre tétragène possédait une virulence prononcée. Les premières cultures inoculées sous la peau de souris ont tué ces dernières en 2 ou 3 jours; elles ont amené également la mort du cobaye. Cette virulence a pu être encore renforcée par des moyens que nous signalerons plus loin. Nous avons obtenu ainsi des cultures de virulence forte, moyenne et faible. Ces cultures ont été injectées sous la peau, dans le péritoine, dans les veines, dans la plèvre et la trachée d'animaux divers.

1° *Injections sous-cutanées.* — *a*) La *souris grise* inoculée avec 1/4 à 1/2 centimètre cube de culture très virulente est tuée en 24 à 48 heures, par septicémie, sans abcès au point d'inoculation. Avec des cultures de virulence faible, la mort survient encore, mais seulement au 3e ou au 4e jour et l'on

constate une infection générale avec un petit abcès au point d'inoculation.

b) Le *rat d'égout* a été également sensible à notre tétragène. On observe chez lui les mêmes phénomènes que chez la souris, mais la mort est retardée de plusieurs jours à la suite d'inoculations avec des cultures de faible virulence.

c) Le *cobaye* inoculé sous la peau de l'abdomen avec 1 à 2 centimètres cubes de cultures de virulence moyenne, meurt en 8 à 10 jours. Il présente du 4e au 6e jour une hyperthermie progressive (aboutissant à de l'hypothermie la veille ou l'avant-veille de la mort) de l'œdème avec empâtement au point d'inoculation jusqu'à la fin du 2e jour. Puis, apparaît une petite tumeur dure qui devient fluctuante à la fin du 3e ou dans le cours du 4e jour; elle devient volumineuse et aboutit, le 5e ou le 6e jour au plus tard, à la formation d'une eschare et à l'ouverture de l'abcès. L'eschare tombée, il reste une ulcération à fond sanieux. Vers le 8e ou le 10e jour, lorsque l'hypothermie se prononce, la respiration devient difficile, il se produit de la cyanose, de l'abattement, parfois la *paralysie* d'une ou des deux pattes postérieures et la mort survient.

Avec les injections de cultures de virulence faible, le cobaye vit une quinzaine de jours; dans ce cas, on observe un abcès volumineux et la formation d'eschares étendues, profondes, dont la chute peut mettre à nu les viscères abdominaux.

Dans le cas d'inoculation de cultures de virulence forte, la mort peut survenir en 3 jours et il s'est déjà formé un abcès volumineux. Les phénomènes généraux tels que l'élévation de température et l'abattement se manifestent dès le commencement du 2e jour et aboutissent à l'hypothermie et à la résolution.

Dans tous les cas, le *poids* des animaux diminue dès les premiers jours; mais si l'on pèse l'animal d'une façon régulière jusqu'à sa fin on constate dans le jour ou les deux jours qui précèdent la mort une diminution brusque et très considérable du poids, pouvant atteindre le 1/3 du poids du corps; elle survient au moment ou l'hypothermie se manifeste.

d) Le *lapin* résiste beaucoup plus que le cobaye à l'infection par le tétragène et il faut lui injecter une grande quantité, 8 à 10 centimètres cubes de culture très virulente pour la souris et le cobaye, pour amener la mort. On observe, dans ce cas, les mêmes symptômes que chez le cobaye. Au point d'inoculation, il existe de l'empâtement, puis vers le 4e jour, une petite tumeur qui, au 6e jour, se transforme en un abcès volumineux, produisant tout autour des décollements considérables avec eschare et ouverture au dehors. Jusqu'au 4e jour, on existe de l'hyperthermie, puis de l'affaissement, de la dyspnée, de la diarrhée; une hypothermie légère avec une diminution de poids qui peut atteindre 500 grammes, se marque surtout le jour de la mort qui est ordinairement le huitième.

e) Les plus fortes doses de culture virulente n'ont pu amener la mort chez le *pigeon*. Après injection de 10 cm. cubes, nous avons vu se produire un empâtement au point d'inoculation vers le 2e jour, une induration au 7e, puis une fluctuation qui devint nette au 9e et qui disparut ensuite progressivement. Du 3e au 5e jour, nous notâmes une hyperthermie de 2°,5, qui alla en diminuant et disparut lorsque l'abcès fut formé. Au 7e jour, l'animal avait subi une diminution de poids de 75 grammes. Le pigeon revint ensuite progressivement à la normale.

f) Chez le *poisson* et la *grenouille*, les inoculations n'ont rien donné.

2° *Inoculations intra-péritonéales.* — *a*) L'inoculation intra-péritonéale de cultures très virulentes tue la *souris* en 20 à 48 heures. Au bout de 10 heures, on constate déjà de l'abattement, un ventre tendu et douloureux. A l'autopsie le péritoine est congestionné et renferme un peu de pus grisâtre et filant; on constate également une congestion hémorrhagique de tous les viscères.

Avec des cultures de virulence moyenne et faible, la mort ne survient qu'au 3e ou au 4e jour; il se produit de l'abattement, une hypothermie progressive, une résolution complète et la mort. L'ouverture de l'abdomen montre également une

congestion hémorrhagique du péritoine et des viscères, mais la cavité péritonéale contient une bien plus grande quantité de pus gris et visqueux dans lequel nagent quelques fausses membranes.

b) Le *cobaye* meurt 24 à 48 heures après inoculation de cultures virulentes; il présente une hyperthermie qui, après avoir duré une quinzaine d'heures, fait place à une hypothermie de plus en plus prononcée. On constate en même temps de l'abattement, une douleur péritonéale vive, de la cyanose, du hérissement des poils, de la résolution et une perte brusque de poids qui, pour un gros cobaye, peut atteindre 400 grammes.

Avec des cultures de virulence moyenne, la mort survient vers le 4e jour avec de la dyspnée, un œdème généralisé et une hypothermie profonde. Dans tous les cas, le péritoine est complètement rempli par une collection de pus, gris, visqueux, filant, le plus souvent teinté de sang. Ce dernier caractère est en rapport avec une congestion hémorrhagique nette, parfois intense du péritoine et des viscères.

Des cultures de virulence faible entraînent la mort, alors même qu'on ne les injecte qu'en petite quantité; cette mort ne survient que vers le 5e ou 6e jour, mais déjà, dès le 3e jour, le cobaye est pelotonné sur lui-même, les poils hérissés, il ne mange plus et se refroidit. A l'autopsie, on trouve dans le péritoine le même pus gris très épais, filant, mais on trouve en outre des fausses membranes molles, libres dans le liquide, ou légèrement adhérentes au péritoine; on constate parfois un petit abcès *sous-cutané* au point d'inoculation.

3° *Inoculations intra-veineuses.* — Nous avons inoculé des cultures de tétragène dans les veines auriculaires du chien et du lapin.

a) Chez le *chien*, les inoculations des cultures les plus virulentes aux doses massives et répétées de 10 à 12 cm. cubes n'ont rien produit. L'animal n'a même pas présenté de réaction thermique notable et ne s'est écarté en rien de la normale.

b) Après inoculation dans les veines du *lapin* de 1 cm. cube de culture virulente, l'animal se remet rapidement après

avoir présenté une hyperthermie passagère et un léger abattement. Si l'on répète ces inoculations pendant plusieurs jours consécutifs chez le même animal, on obtient chaque fois les mêmes effets, mais le lapin se remet aussi rapidement. Si l'on pratique ces injections successives en augmentant chaque fois les doses : 1 cm. cube le premier jour, 1 cm. cube 1/2 le deuxième, 2 cm. cubes le troisième, l'état général s'aggrave un peu, le retour à la normale est moins rapide ; après l'injection, on trouve des traces d'albumine passagères dans les urines, mais l'animal se remet lorsqu'on cesse les injections. Chez un lapin ainsi quotidiennement traité et auquel on fit au 8e jour une inoculation de 5 cm. cubes, on observa une hyperthermie persistante, de l'abattement, de l'amaigrissement, une *paralysie* du train postérieur et la mort en hypothermie au 18e jour ; à l'autopsie, il existait une congestion hémorrhagique de tous les organes et ceux-ci ensemencés donnèrent tous des cultures pures de tétragène.

Une première injection forte, par exemple, de 5 cm. cubes de culture virulente, produit de l'abattement, de l'hyperthermie, de l'albuminurie. Pour amener la mort rapide à la suite d'une seule injection, il faut injecter 10 et 12 cm. cubes d'une culture jeune très virulente. Des doses semblables, d'une culture de virulence faible, ne produisent que des phénomènes peu appréciables.

A l'autopsie des lapins morts à la suite d'injections intraveineuses nous n'avons jamais trouvé de collections purulentes en aucun point de l'organisme ; les lapins sont morts de septicémie.

4° *Inoculations intra-pleurales.* — Les *souris* inoculées dans la plèvre avec 1/4 cm. cube de culture virulente meurent en 25 à 36 heures ; il se produit un abattement rapide, de la dyspnée, de l'hypothermie, une résolution complète et la mort. A l'autopsie, du côté injecté la plèvre est distendue par un épanchement grisâtre visqueux, filant, caractéristique, toujours sanguinolent et le plus souvent fortement hémorrhagique. La séreuse est vivement congestionnée et le poumon présente des îlots de congestion hémorrhagique.

Les *cobayes* inoculés dans la plèvre avec 1/2 et 1 cm. cube de culture virulente meurent dans un espace de temps qui varie de 24 heures à 3 jours; la respiration devient difficile, avec tirage, il se produit de la cyanose, de l'hypothermie, de la résolution et la mort. A l'autopsie des animaux morts rapidement, il existe dans la cavité pleurale une très grande quantité de pus tétragénique typique, le plus souvent hémorrhagique; la plèvre est congestionnée, ecchymotique, de même que la surface pulmonaire; celle-ci présente parfois des îlots de congestion hémorrhagique. On constate en outre de l'œdème du médiastin, une petite quantité de liquide grisâtre et un peu filant dans la plèvre opposée et une congestion généralisée du péritoine. Dans les cas d'injections de petites doses (deux gouttes) où la mort a été plus tardive (3e ou 4e jour), la plèvre n'en est pas moins distendue par un pus visqueux, hémorrhagique, et on trouve des fausses membranes molles, grisâtres, accolées à la surface pleurale; le poumon refoulé est fortement congestionné. Nous avons constaté, de même que Teissier, à plusieurs reprises, un peu de ce même liquide grisâtre, légèrement visqueux et sanguinolent dans le péricarde, en même temps que des fausses membranes donnaient au cul-de-sac péricardique de la base un aspect langue de chat.

5° *Inoculations intra-trachéales.*— L'injection d'une culture rendue très virulente (par passages successifs sur le poumon), dans la trachée du *cobaye* à la dose de 1/4 à 1 cm. cube produit la mort dans un espace de temps qui varie de 12 heures à 4 jours.

Dans les cas où la mort est survenue rapidement en 12 à 20 heures, on trouve à l'autopsie tantôt une bronchite purulente avec congestion diffuse du poumon, tantôt la transformation de tout un poumon, ou de la plus grande partie des deux poumons en un véritable bloc hémorrhagique. Dans ce dernier cas, le poumon est augmenté de volume, lourd, dense, noir violacé avec des noyaux rouge grisâtre disséminés; un fragment de ces noyaux détaché va au fond de l'eau.

Chez les animaux morts plus tardivement, en 36 heures, en 3 jours ou 4 jours, on peut rencontrer des lésions identiques à celles de la pneumonie fibrineuse lobaire au stade d'hépatisation franche. Tout un lobe d'un poumon forme un bloc volumineux, friable, dense, de couleur rose grisâtre à la surface, et présentant à sa limite une zone de congestion hémorrhagique; à la coupe, le bloc pneumonique présente une surface granuleuse grisâtre, brillante. A la pression, on fait sortir des bronches sectionnées un liquide gris, visqueux, renfermant des filaments de fibrine. Au niveau des grosses bronches, on trouve parfois un moule fibrineux qui peut remonter jusqu'à la trachée. Lorsque la lésion est moins avancée et moins étendue, au lieu de voir un bloc volumineux d'hépatisation, on est en présence d'un engouement pulmonaire étendu, dans lequel une partie commence déjà à subir le processus d'hépatisation. Plus fréquemment encore, au lieu d'une pneumonie massive, nous avons trouvé des lésions de broncho-pneumonie constituées par des îlots disséminés d'hépatisation surtout marqués au niveau du hile, de volume variable, arrondis et entourés d'une zone de congestion hémorrhagique.

A la suite d'injections de cultures de virulence médiocre la mort peut ne survenir qu'au bout d'une quinzaine de jours. Après 3 ou 4 jours d'abattement avec dyspnée, l'animal paraît se relever, mais le 10e ou 11e jour la dyspnée et la cyanose reparaissent et la mort se produit au 15e jour. A l'autopsie de l'un de ces cas le sommet des deux poumons était violacé, résistant, ne crépitait plus sous le doigt. Cette carnification représentait le reliquat d'une lésion antérieure, le cobaye étant mort d'infection généralisée.

Nous avons étudié au point de vue *anatomo-pathologique* les lésions du poumon qui correspondent aux divers processus dont nous venons de faire la description macroscopique, après fixation dans le formol, l'alcool et le sublimé à saturation.

Dans le cas de bronchite purulente avec congestion diffuse du parenchyme, nous avons trouvé du côté des bronches une inflammation marquée par l'augmentation de volume des cel-

lules épithéliales, leur desquamation partielle dans la lumière de la bronche; celle-ci contient en même temps des leucocytes et des tétragènes entourés de leur capsule mucilagineuse. Les alvéoles voisins présentent des vaisseaux turgescents, dilatés avec quelques hémorrhagies capillaires, des cellules épithéliales augmentées de volume mais encore adhérentes, quelques-unes seulement s'étant détachées de la

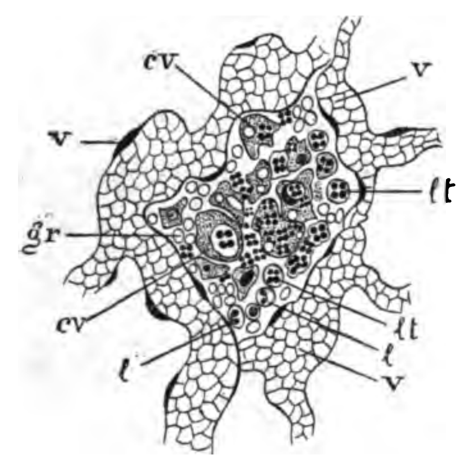


Fig. 2.

cv) cellules épithéliales vacuolisées renfermant ou non des tétragènes; *l, l)* leucocytes; *lt)* leucocytes renfermant des tétragènes; *gr)* globules rouges; *vv)* vaisseaux très dilatés.

paroi et, dans la partie centrale, des globules blancs et des tétragènes entourés d'une capsule volumineuse. Il s'agit en somme d'une inflammation aiguë des bronches avec congestion péri-bronchique.

Nous avons vu qu'il existait, dans certains cas, à l'examen macroscopique, des lésions de broncho-pneumonie à noyaux disséminés. Leur étude histologique nous a montré des lésions typiques. La bronche est remplie de globules blancs, de cellules épithéliales desquamées, vacuolaires et d'un nombre très considérable de tétragènes enfermés dans les leucocytes ou libres et réunis par leur capsule en amas glutineux. L'espace conjonctif péri-bronchique est infiltré de cellules blanches; les alvéoles péri-bronchiques sont remplis

et dilatés par un bloc formé de cellules épithéliales desquamées, vacuolaires ou en dégénérescence granuleuse, de leucocytes, de tétragènes encapsulés, de quelques globules rouges et enfin par quelques fins filaments de fibrine (fig. 2). Il existait en plusieurs endroits des hémorrhagies capillaires.

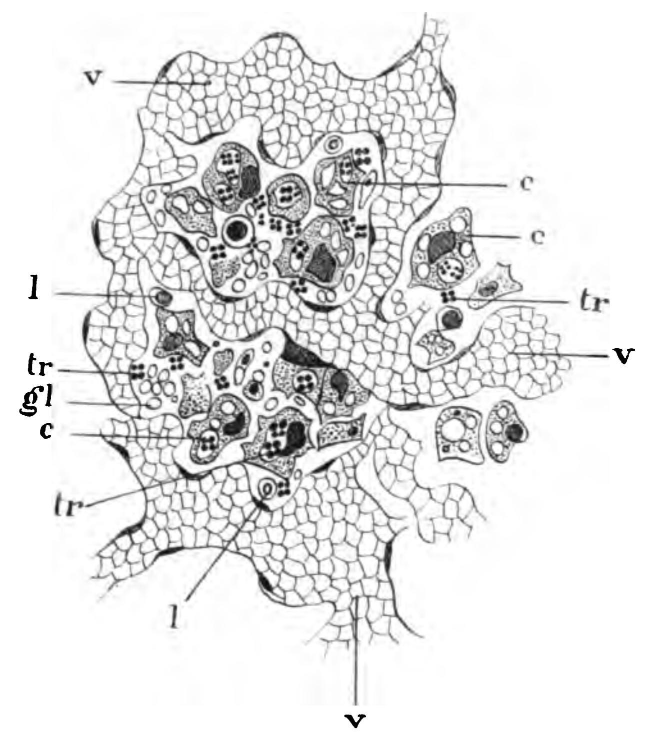


Fig. 3.

v, v) vaisseaux très dilatés; *c, c, c)* cellules desquamées vacuolisées; *igl)* globules rouges; *l)* leucocytes; *tr)* tétragènes.

A la périphérie de cette zone d'hépatisation, la paroi alvéolaire renfermait des vaisseaux très dilatés; les cellules épithéliales en grande partie desquamées étaient mélangées, dans la cavité de l'alvéole, à quelques globules blancs et à des tétragènes (fig. 3) (alvéolite desquamative). En somme nous avons constaté les lésions caractéristiques de la broncho-pneumonie. Ces lésions sont remarquables par la quan-

tité extrêmement considérable de tétragènes que l'on trouve non seulement dans les bronches mais encore dans les cavités alvéolaires, à un tel point que celles-ci peuvent être distendues par des amas de micro-organismes dont les capsules sont déformées par pression réciproque. Ces noyaux de broncho-pneumonie peuvent prendre un lobe et former une broncho-pneumonie pseudo-lobaire.

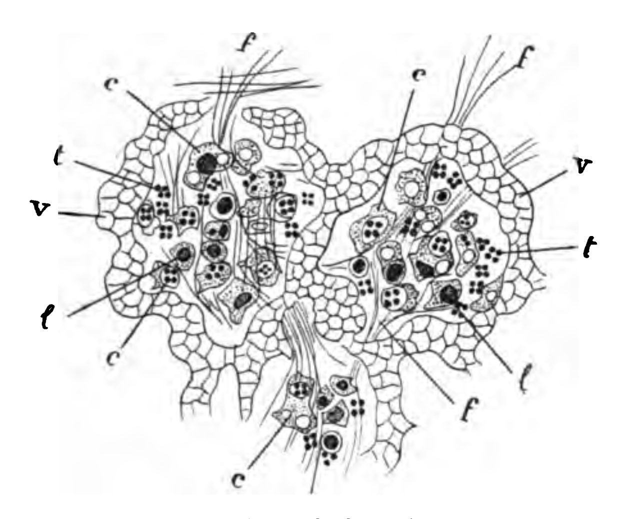


Fig. 4. (Méthode de Weigert.)

c,c,c) cellules épithéliales vacuolisées et granuleuses, *l,l,l)* leucocytes, *t,t)* tétragènes renfermés dans les cellules ou libres dans l'exsudat, *v,v)* vaisseaux de la paroi alvéolaire.

Nous avons vu qu'à côté des lésions de broncho-pneumonie, l'injection intra-trachéale pouvait entraîner la production des pneumonies véritables constituées par l'hépatisation en masse de tout un lobe pulmonaire. A l'examen histologique, les alvéoles, remplis par une masse solide, se compriment les uns les autres, de sorte que leurs parois deviennent rigides et amincies; leur lumière renferme un bloc épais qui les remplit en totalité ou est légèrement rétracté de la paroi complètement desquamée. Dans ce bloc on reconnaît des cellules épithéliales, en grande partie dégénérées ou vacuolaires, mélangées à des globules blancs, à

des tétragènes nombreux, à des globules rouges et à un réseau de fibrine (fig. 4).

Ce réseau qui présente les réactions de la fibrine (éosine, Weigert) n'est pas serré comme dans la pneumonie fibrineuse à pneumocoques, il est formé par des tractus limitant des mailles lâches. Quoiqu'en certains points il puisse former un réseau serré il est très difficile de le mettre en lumière dans certains alvéoles (fig. 4). A la zone périphérique et en des points disséminés de la zone d'hépatisation, on constate des hémorrhagies intra-alvéolaires.

Les vaisseaux des parois présentent des dilatations au niveau desquelles on constate un réseau de fibrine abondant qui court entre les globules rouges.

Le tétragène, relativement peu abondant dans les bronches, se trouve en quantité énorme dans les alvéoles; dans certains points du foyer d'hépatisation les tétragènes se tassent et dilatent les alvéoles de façon à former une véritable *pneumonie purulente d'emblée*.

On peut donc produire expérimentalement par injection intratrachéale de tétragène virulent non seulement des lésions de bronchite généralisée, de la congestion pulmonaire, mais encore de la broncho-pneumonie et de la pneumonie massive qui ne diffèrent des lésions expérimentales de même ordre obtenues avec le pneumocoque que par l'intensité moindre de l'exsudat fibrineux et hémorrhagique et la pullulation extrêmement énergique de l'agent pathogène dans la lésion.

Ces caractères représentent d'ailleurs le processus général déterminé par l'inoculation du tétragène en un point quelconque de l'économie, en particulier dans la plèvre et le péritoine.

CONDITIONS CAPABLES DE FAIRE VARIER LA VIRULENCE. — Le tétragène dont nous avons fait l'étude était virulent d'emblée. Cette virulence n'a pas été la même pour tous les animaux; elle a présenté en outre des variations en rapport avec le mode d'introduction dans l'organisme, la quantité de culture injectée, les passages successifs sur milieux vi-

vants, l'influence de l'organe qui a servi à l'ensemencement et d'autres conditions sur lesquelles nous devons insister.

Le tétragène s'est montré surtout virulent pour la *souris*, le *rat d'égout* et le *cobaye*, tandis que pour le chien, il ne paraît pas présenter d'action pathogène, de même que pour les animaux à sang froid. Le *lapin* n'est pas très sensible à l'action de ce micro-organisme et il faut injecter de hautes doses pour obtenir des résultats positifs. Les *oiseaux* ont un degré de résistance encore plus prononcé que le lapin.

Pour arriver à augmenter la virulence d'un tétragène on devra donc faire des passages successifs chez la souris ou le cobaye.

La *porte d'entrée* joue un rôle considérable au point de vue des variations de virulence, surtout vis-à-vis de certaines espèces animales. La *souris*, le *rat* et le *cobaye* sont très sensibles au tétragène quelle que soit la porte d'entrée; l'inoculation péritonéale tue toutefois ces animaux avec une rapidité un peu plus grande que l'injection sous-cutanée. Tandis que, chez le lapin, l'inoculation sous-cutanée de hautes doses amène la mort avec les mêmes symptômes que chez les animaux sensibles, l'injection intra-veineuse n'arrive que très difficilement à entraîner la mort; il faut des doses énormes (15 cm. cubes), des doses même quotidiennement répétées de 1 et 2 cm. cubes passant pour ainsi dire inaperçues.

L'*exaltation de virulence*, peut être obtenue par l'inoculation, à un animal sensible, d'une grande quantité de culture. Les passages successifs nombreux chez les animaux les plus réceptifs (souris et cobaye) augmentent plus rapidement la virulence du tétragène. Nos expériences nous ont montré en outre qu'il fallait tenir compte de l'influence de l'organe dans lequel on recueille le micro-organisme. C'est ainsi que nous avons obtenu la virulence maximum en ensemençant le tétragène recueilli dans le poumon hépatisé, après inoculations intra-trachéales chez le cobaye, en injectant dans la trachée d'un nouvel animal la culture obtenue et ainsi de suite.

Nous devons tenir compte également de l'influence du

milieu et de l'âge des cultures. Un tétragène virulent cultivé sur bouillon alcalin, conserve plus longtemps sa virulence; les milieux alcalins à une température de 37° à 38° remplissent les conditions à cet égard les plus favorables. La culture en milieu acide diminue la virulence du tétragène.

Nous n'avons pas étudié systématiquement l'influence de la *température* sur la virulence du tétragène.

Toxines. — Teissier a fait plusieurs séries d'expériences pour rechercher la toxicité des cultures chauffées stériles et des cultures filtrées. Les cultures chauffées à 60° ou à 115° ont perdu toute propriété pyogène, mais elles restent douées d'un certain degré de virulence; chauffées à 60° elles produisent de l'élévation de température, de l'amaigrissement et même la mort si la quantité de culture injectée est suffisante; chauffées à 115°, leur toxicité est moindre et elles ont une action plutôt hypothermisante. Les cultures sur bouillon âgées de 10 jours et filtrées à la bougie ont été peu toxiques, même en injections intra-péritonéales ou intra-pleurales; elles n'ont amené qu'une légère élévation de température et de l'amaigrissement. Les précipités alcooliques repris par l'eau distillée ne produisent pour ainsi dire aucun effet, tandis que l'extrait alcoolique détermine de l'hyperthermie et de l'amaigrissement.

Nous avons repris l'étude de la toxicité de cultures d'âges divers filtrées à la bougie et dont la stérilité avait été vérifiée par le séjour à l'étuve à 37°. L'injection de ce liquide *sous la peau* de cobayes et de souris a produit une élévation de température qui peut aller jusqu'à 2° et disparaît en 2 ou 3 jours, de l'amaigrissement et un léger abattement. Puis, vers le 4e jour, l'état général revient progressivement à la normale et le cobaye observé longtemps continue à se bien porter. L'ingestion de fortes doses reproduit les mêmes phénomènes avec retour à la normale.

L'injection *intra-péritonéale* de 15 cm. cubes de toxine au *cobaye* a produit immédiatement quelques phénomènes convulsifs, de l'abattement, puis au bout d'une heure une diminution de température de 0°,5 qui disparaît rapidement;

les jours suivants le cobaye revient à la normale et on constate une diminution progressive de poids qui se prolonge pendant 5 jours, peut atteindre 60 grammes, et disparaît ensuite progressivement.

Nous n'avons fait chez le *lapin* que des injections intraveineuses de ces toxines. Chez un de ces animaux une injection de 9 cm. cubes de toxine provenant d'une culture sur bouillon alcalin âgée de 20 jours, nous a donné des phénomènes assez graves : élévation de température de 1°,5 dans les 2 heures qui ont suivi l'injection, légère accélération du pouls, qui devient irrégulier, intermittent au bout de 2 heures, ralentissement, puis accélération de la respiration, hématurie passagère. L'animal se remet ensuite progressivement, les urines deviennent normales sans albumine, et on constate seulement une diminution de poids de 150 grammes, laquelle disparaît au bout d'une vingtaine de jours.

Essai d'immunisation. — Nous avons fait quelques expériences pour nous rendre compte si les injections de toxine aux animaux sensibles ne pouvaient pas produire quelques effets immunisants vis-à-vis du tétragène. Les résultats que nous avons obtenus sont incertains et le seul fait précis que nous puissions retirer de nos expériences, c'est que les animaux ayant reçu plusieurs doses répétées de toxine ont eu comparativement aux animaux neufs leur mort retardée de 1 à 2 jours après inoculation de culture virulente.

CONCLUSIONS

Le micrococcus tetragenus est un micro-organisme qui se trouve assez fréquemment dans le milieu humain et qui peut, par lui-même, être pathogène pour l'homme.

Le tétragène cultive bien sur tous les milieux employés ordinairement en bactériologie ; ses cultures sur bouillon et sur gélose alcalinisés sont les plus précoces et les plus abondantes. Il pousse lentement sur gélatine et se développe peu dans le lait qui n'est pas coagulé. L'aspect des cultures est absolument caractéristique dans les milieux liquides comme

dans les milieux solides, avec quelques particularités suivant chacun d'eux.

L'alcalinité favorise le développement de la culture; l'acidité l'atténue. La température la plus favorable est celle de 37° à 38° C; au-dessus de 40° la vitalité du tétragène diminue.

Surtout aérobie, le M. tetragenus peut vivre dans les milieux privés d'air, mais il ne s'y développe que faiblement.

La morphologie du tétragène est extrêmement variable, depuis le coccus volumineux jusqu'au diplocoque, la triade et la tétrade; celle-ci constitue la forme type. Toutes ces formes peuvent se présenter dans la même culture, mais chacune d'elles varie en fréquence suivant le milieu, son alcalinité ou son acidité, et, pour les milieux liquides, suivant le point (surface, partie claire, dépôt) où on fait la prise. Le volume de ces formes est très variable pour la totalité et pour chacun des éléments qui les composent. Les différents types peuvent se disposer en groupes ou en chaînettes, former des amas zoogléiques composés de très petits éléments. Le tétragène est entouré d'une capsule épaisse, mucilagineuse, surtout visible pour les tétragènes vivant dans les tissus, mais qui est également constatable pour les tétragènes développés dans les cultures.

On peut suivre le développemeut des formes principales du coque à la tétrade. Ce développement peut se faire directement en une fois, par division du coccus en quatre parties égales ou inégales; ou bien l'on peut suivre tous les intermédiaires depuis le coccus jusqu'au diplocoque, à la triade et à la tétrade.

Cette division peut ne pas se continuer régulièrement jusqu'à la tétrade, une division secondaire se produisant au niveau des éléments ou un des éléments de la triade. Tous les éléments de la tétrade peuvent se subdiviser à la fois, ou l'un d'eux seulement. Cette subdivision peut être poussée très loin et aboutir à la formation d'un amas d'aspect zoogléique.

Le tétragène est surtout virulent pour la souris blanche, la souris grise et le cobaye. Il l'est également pour le lapin,

mais il faut des doses bien plus considérables. Il n'agit que très faiblement chez le pigeon et n'a aucune action sur le poisson et la grenouille.

Nous avons fait des inoculations sous la peau, dans le péritoine, dans la plèvre, dans les veines et dans la trachée. Nous nous sommes arrêtés longuement sur les effets de ces divers modes d'inoculation, en particulier sur les caractères du pus grisâtre, visqueux, typique consécutif à ces inoculations, et absolument identique aux cultures en milieux artificiels.

Le processus général déterminé par les injections est caractérisé non seulement par la lésion locale (formation d'un abcès à pus spécial) mais encore par l'infection générale avec hyperthermie suivie d'hypothermie (abaissement rapide du poids) et par un processus hémorrhagipare et fibrineux.

Les injections intra-trachéales nous ont permis de reproduire expérimentalement des lésions de bronchite, de broncho-pneumonie et de pneumonie massive fibrineuse.

La virulence varie suivant les animaux et la dose de culture inoculée. Elle est accrue par des passages successifs chez la souris et le cobaye; ce sont surtout des passages sur le poumon du cobaye qui nous ont donné les cultures les plus virulentes.

Les cultures, filtrées sur bougie et inoculées sous la peau, dans le péritoine et dans les veines de la souris, du cobaye et du lapin, produisent des effets toxiques qui sont variables avec les doses et suivant les animaux. Il faut en injecter de fortes doses et à plusieurs reprises dans les veines du lapin pour amener des phénomènes graves; elles produisent de l'hyperthermie, de l'amaigrissement, parfois un peu d'albuminurie.

Les essais d'immunisation avec ces produits toxiques ne nous ont donné que des résultats incertains et plutôt négatifs.

IV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE BIOCHIMIQUE DES GENRES TÉTRAGÈNE ET STAPHYLOCOQUE

PAR MM.

Ch. ACHARD et L. GAILLARD.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR LANNELONGUE)

Depuis que Gaffky a fait connaître le genre tétragène, on a décrit plusieurs espèces ou variétés de ce microbe auxquelles des noms spéciaux ont été attribués. Outre le type classique, appelé *Micrococcus tetragenus septicus* (Boutron)[1], nous citerons le *M. tetragenus variabilis* (Finlay)[2], le *M. tetragenus concentricus* (Schenk)[3], le *M. tetragenus mobilis ventriculi* (Mendoza)[4], le *M. tetragenus subflavus* (Von Besser)[5], le *M. tetragenus aureus* (Boutron), le *M. tetragenus citreus* (Vincenzi)[6], le *M. tetragenus albus* (Boutron), le *Tetracoccus buccalis* (Roger)[7].

Ces divers types ont été distingués d'après leurs qualités virulentes, leurs propriétés chromogènes, leurs caractères de cultures. Mais, comme il est arrivé pour beaucoup d'autres microbes, la question de l'unité ou de la pluralité

1. A. Boutron, Recherches sur le micrococcus tetragenus septicus et quelques espèces voisines (th. de Paris, 1893).
2. Finlay, *Report on etiology and prevention of yellow fever*, Washington. 1891, p. 219; — Sternberg, *Man. of bacteriology*, New-York, 1892, p. 612.
3. Schenk, *Allgem. Wiener medic. Zeitung*, 1892, p. 81.
4. Mendoza, *Centralbl. f. Bakteriol.*, Bd VI, p. 566.
5. Von Besser, Ueber die Bakterien der normalen Luftwegen (*Ziegler's Beiträge*, 1889, p. 331).
6. Vincenzi, Di un nuovo tetrageno patogeno (t. citreo) (*Riforma medica*, 1897, n° 189).
7. H. Roger, Études cliniques sur quelques maladies infectieuses (*Revue de médecine*, août 1897, p. 604).

de ces divers types a été posée et a donné lieu à des discussions contradictoires.

Parmi les éléments de différenciation, la virulence est une propriété trop sujette à varier pour qu'on puisse la considérer comme un caractère suffisamment distinctif.

Quant aux propriétés chromogènes, que quelques types possèdent et qui font défaut à d'autres, certains auteurs, se fondant sur les variations de couleur qu'un même échantillon peut éprouver dans des cultures successives, refusent à la coloration toute valeur différentielle et admettent qu'il y a lieu de confondre tous les types colorés dans une espèce unique et de les considérer comme de simples races ou de simples variétés du tétragène classique (Bellei et Boschi)[1]. D'autres n'estiment pas que cet argument suffise à légitimer l'assimilation complète des types colorés au type classique.

Dans cette controverse, on a rappelé fort justement la discussion du même genre qui s'est élevée au sujet des staphylocoques doré, citrin et blanc, et qui ne paraît pas encore close. L'un des arguments des unicistes est d'abord que, dans certains milieux et dans certaines conditions, les types colorés (doré et citrin) se décolorent. S'ensuit-il qu'ils se soient transformés en staphylocoque blanc? Nullement, car cette décoloration est peu stable : transplantés sur les milieux où ils manifestent d'ordinaire leurs propriétés chromogènes, ils reprennent leur couleur distinctive.

D'autre part le staphylocoque qui pousse blanc sur ces milieux usuels n'acquiert pas sur d'autres le pigment qui lui faisait défaut. Il n'est pas non plus possible d'obtenir la nuance intermédiaire du type citrin par le croisement des types blanc et doré : on ne peut créer une race métisse, et le mélange des cultures donne lieu simplement à des colonies panachées, en quelque sorte, dont chacune garde sa couleur originelle[2].

1. G. Bellei et E. Boschi, Osservazioni e ricerche relative al valore patogenetico del micrococcus tetragenus aureus (*Bullet. della scienze med. di Bologna*, ser. VII, vol. VIII, 1897); — Sui tetrageni (*ibid.*, vol. IX, agosto 1898, p. 456).

2. Lannelongue et Achard, Sur la présence du staphylococcus citreus dans un ancien foyer d'ostéomyélite (*Arch. de méd. expériment.*, janv. 1892, p. 128).

Un autre argument des partisans de l'identité est que, dans des cas exceptionnels, on a vu, au cours d'une infection produite par l'un des types de staphylocoques, survenir des lésions contenant un autre type[1] : la transformation d'un type dans l'autre se serait opérée ainsi dans l'organisme infecté. Cet argument, toutefois, ne nous paraît pas péremptoire, car cette transformation n'a jamais été le résultat de conditions bien déterminées, permettant de la reproduire à volonté. Or, si l'on considère l'extrême banalité des divers staphylocoques, qui se trouvent constamment sur l'organisme normal, on ne peut se défendre de songer qu'il a pu se produire accidentellement, dans ces cas, une inoculation mixte, et l'on est porté à se demander si, tandis que se développait l'infection principale par l'un des types, l'autre type ne pénétrait pas dans l'organisme pour provoquer une infection surajoutée.

La question nous paraît donc rester litigieuse et, bien qu'il semble fort admissible en principe que les divers types de staphylocoques puissent se transformer les uns dans les autres, il faut bien reconnaître que nous ignorons encore quelles conditions sont capables de réaliser à volonté ce transformisme, c'est-à-dire, en partant d'un staphylocoque coloré, de créer un type qui se développe blanc, d'une façon durable, sur les milieux ordinaires, et, en partant du staphylocoque blanc, poussant indéfiniment blanc sur les milieux ordinaires, de créer un type coloré.

Cela dit, il convient d'ajouter que cette discussion n'a qu'une médiocre importance, car les trois staphylocoques ne diffèrent guère que par leur couleur et possèdent, à cette nuance près, les mêmes caractères de cultures.

Pour les tétragènes, le pouvoir chromogène varie peut-être plus facilement que pour les staphylocoques, de sorte que la théorie de l'identité pourrait sembler plus défendable, si l'on s'en tenait à l'appréciation de ce seul caractère. Mais il existe d'autres différences, tirées des caractères des cultures.

1. Netter, Ostéomyélite multiple prolongée (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit.*, 18 mai 1894, p. 322); — G. Bellei et E. Boschi, Sui tetrageni (*loc. cit.*, p. 459).

Ainsi le tétragène dit septique ne coagule pas le lait et ne liquéfie pas la gélatine. Mais MM. Chauffard et Ramond ont rencontré un tétragène jaune franc qui liquéfiait la gélatine sans coaguler le lait et un autre blanc ne liquéfiant pas la gélatine, mais coagulant le lait. Ils se sont même demandé, à ce propos, si ces échantillons ne constituaient pas des types de passage entre le tétragène proprement dit et les staphylocoques qui liquéfient la gélatine et coagulent le lait[1].

Ayant eu l'occasion d'étudier deux échantillons de tétragène recueillis dans des lésions humaines, il nous a paru intéressant de les comparer entre eux et avec un staphylocoque.

L'un de ces tétragènes a été trouvé à l'état de pureté dans les foyers multiples de suppuration d'un sujet atteint de pyohémie[2]; il est blanc et possède les caractères attribués au tétragène septique. L'autre est chromogène, et possède une couleur jaune; il a été retiré, également à l'état de pureté, d'une éruption de variole, au début de la vésiculation.

Tous deux présentent l'aspect morphologique des tétragènes, entourés d'une capsule dans les tissus infectés, et colorables par la méthode de Gram.

Le tétragène blanc s'est montré virulent, surtout pour le cobaye, et a conservé ses propriétés pathogènes. L'autre a d'abord été virulent pour la souris, puis cette virulence s'est perdue.

Sur gélose, le tétragène blanc forme une culture épaisse, blanchâtre, visqueuse. Le tétragène jaune doré forme une couche plus mince, dont la couleur est d'abord blanche, puis devient jaune clair et ensuite jaune plus ou moins franc, principalement lorsque les cultures sont en dehors de l'étuve.

Dans le bouillon, tous deux donnent un dépôt visqueux, se soulevant en tourbillon par l'agitation. Le bouillon est d'abord troublé, surtout pour le tétragène doré. Mais le dépôt est plus abondant pour le tétragène blanc que pour le doré.

1. A. Chauffard et F. Ramond, Deux cas mortels de septicémie tétragénique (*Arch. de méd. expériment.*, mai 1896, p. 304).

2. Voir sur ce cas : J. Castaigne, Pleurésie purulente et septicémie mortelle produites par le tétragène (*Bull. de la Soc. anat.*, mai 1897, p. 394), et Achard, *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpit.*, 2 juillet 1897, p. 944.

Sur gélatine en piqûre, tous deux poussent, en donnant une culture petite et arrondie à la surface et quelques petites colonies peu développées dans la profondeur. Le développement de ces deux tétragènes sur ce milieu est beaucoup moins abondant que celui du staphylocoque et ils n'y produisent aucune liquéfaction.

Sur pomme de terre, ils poussent avec leur couleur distinctive. Sur des tranches d'artichaut ils se développent avec une couleur blanche, comme le staphylocoque doré. Sur la carotte nous n'avons obtenu que des traces de cultures ou même aucun développement. Il en a été de même sur la betterave rouge et sur la betterave à sucre.

La recherche de l'*indol* nous a donné les résultats suivants : dans du bouillon ordinaire nous en avons trouvé avec le staphylocoque et non avec les tétragènes. Dans le bouillon additionné de peptone Collas à 2 p. 100, aucun des trois microbes n'en a donné. Enfin, dans le bouillon privé de sucre par le procédé qu'a préconisé Th. Smith[1], comme très favorable à la production de l'indol, nous n'avons obtenu également que des résultats négatifs.

Dans le bouillon additionné de 1 p. 100 de nitrate de potasse, nous avons constaté la transformation du nitrate en *nitrite* par le staphylocoque et par les deux tétragènes, au moyen de la réaction de l'iodure de potassium et de l'amidon en présence de l'acide acétique.

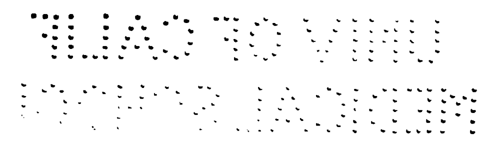
L'*urée* ajoutée au bouillon dans la proportion de 2 p. 100 n'a été attaquée par aucun des trois microbes.

Action sur le sang. — Ensemencés sur du sang complet (caillot et sérum) recueilli aseptiquement, les 3 microbes ont donné les résultats suivants :

1° Le staphylocoque a liquéfié le caillot; le sang a conservé sa couleur rouge et le spectre de l'oxyhémoglobine, la réaction est devenue acide.

2° Le tétragène doré n'a pas liquéfié le caillot; le sang a conservé sa couleur rouge et a donné le spectre de la mét-

1. Th. Smith, A modification of the method for determining the production of indol by bacteria (*Journ. of experim. medicine*, New-York, sept. 1897).



hémoglobine ; la réaction est devenue très légèrement acide.

3° Le tétragène blanc a liquéfié partiellement le caillot ; le sang a pris une teinte légèrement brune et a donné le spectre de la méthémoglobine acide ; la réaction est devenue un peu acide.

Action sur le lait. — Contrairement à ce qui se passe pour le staphylocoque, le *lait* n'est pas coagulé à la température de l'étuve ni par le tétragène blanc, ni par le doré. Mais si l'on porte les cultures à l'ébullition, on voit la coagulation se produire pour celles ensemencées avec le tétragène doré, tandis que celles ensemencées avec le tétragène blanc restent liquides.

Ces caractères n'ont pas varié depuis 2 ans que nous étudions ces échantillons de microbes.

Pour déterminer la cause de ces différences entre le staphylocoque et les deux tétragènes, nous avons fait une analyse du lait.

Chacun de nos microbes a été ensemencé dans un ballon contenant 30 cm. cubes de lait stérilisé. Un ballon témoin a été réservé pour le dosage de la caséine, du beurre et du sucre de lait. Ils ont été mis à l'étuve à 37° pendant 8 jours et examinés au bout de ce temps.

Ces trois ballons se sont comportés de la façon suivante :

1° En moins de 24 heures, le staphylocoque a coagulé la caséine ; la réaction est devenue acide et le sucre de lait était partiellement consommé. Au bout de 8 jours il n'en restait plus que les 0,3 du lactose contenu dans le témoin.

L'acidité pouvait se répartir en *acidité fixe* (0,9), c'est-à-dire résistant à l'ébullition, et en *acidité volatile* (0,5), obtenue par un second dosage après ébullition prolongée.

Toute la caséine avait été précipitée dans cette coagulation spontanée et n'avait nullement été attaquée.

Dans les acides volatils, nous avons pu caractériser l'acide butyrique, par l'odeur de son éther éthylique. En outre, nous avons reconnu la présence d'acide lactique.

2° Le lait ensemencé avec le tétragène doré ne s'est pas

coagulé spontanément; mais à l'ébullition, toute la caséine s'est déposée. Elle n'avait pas été attaquée.

La réaction du sérum était acide, mais plus faiblement que pour le lait du staphylocoque. Les acidités évaluées comme précédemment se répartissent en *acidité fixe* à l'ébullition (0,7), *acidité volatile* (0,1), rapportées toutes les deux à l'acidité du lait précédent.

L'acidité produite est donc plus faible. De même, la quantité du sucre de lait restant s'élève aux 0,64 de celle du lait témoin.

Comme dans le cas précédent, nous avons constaté l'existence d'acide lactique.

3° Enfin, dans le ballon ensemencé avec le tétragène blanc, la coagulation n'a pas eu lieu même à l'ébullition. L'acidité était très faible. Le lait était presque neutre. Le sucre de lait demeurait dans le rapport de 0,85 avec celui du témoin.

Le poids de la caséine a été trouvé identiquement semblable à celui du témoin.

Le dosage des corps gras pour les quatre laits, témoin et ensemencements, nous a donné des nombres sensiblement voisins.

On voit par ces analyses qu'il existe un rapport entre l'acidité développée dans la culture et la coagulation du lait, puisque le lait le plus acide s'est coagulé à la température de l'étuve, le lait moins acide à l'ébullition seulement et enfin le lait presque neutre est resté liquide même à l'ébullition. En outre cette acidité semble fonction de la destruction du sucre de lait : nous verrons plus loin que la fermentation du lactose par ces trois échantillons de microbes donne lieu à la formation d'acides gras, volatils.

Fermentation des hydrates de carbone. — L'étude chimique des produits de fermentation formés aux dépens de diverses substances hydrocarbonées se prête particulièrement bien à la différenciation des types microbiens. C'est par ce moyen, notamment, que M. Grimbert a caractérisé le *bacillus orthobutylicus* et distingué plusieurs types de pneumo-bacilles de

Friedländer[1]. C'est également cette méthode qui a révélé à l'un de nous des différences entre les types du *proteus*[2].

Nous avons donc étudié comparativement divers milieux contenant des hydrates de carbone et ensemencés avec nos deux tétragènes et le staphylocoque doré. Pour cela, nous avons suivi la marche indiquée par M. Grimbert dans les recherches que nous venons de citer.

Les microbes sont ensemencés dans des ballons de 700 cm. cubes contenant 300 cm. cubes de bouillon de bœuf peptonisé, additionné de substances fermentescibles, glycérine, sucre, dextrine, à la dose de 2 p. 100 et de carbonate de chaux destiné à saturer les acides produits. En outre, on prépare et on ensemence aussi trois ballons témoins de bouillon simple, additionné seulement de carbonate de chaux.

Après un séjour d'environ 2 mois dans l'étuve à 37°, les milieux sont soumis aux essais recommandés par M. Grimbert d'après la méthode de M. Duclaux, de façon que la comparaison puisse s'établir sur les microbes et leurs produits dans les mêmes conditions de durée de la culture.

Les bouillons sont alors filtrés au papier, on en prélève 20 cm. cubes pour la recherche de l'indol, celle de l'ammoniaque, l'action sur la liqueur de Fehling, ainsi que pour l'évaluation approximative de la chaux entrée en dissolution.

Le reste est distillé pour recueillir 70 cm. cubes qui sont saturés par l'acide tartrique et redistillés jusqu'à recueillir 35 cm. cubes de liquide sur lequel s'effectuera la recherche des alcools par le procédé de M. Duclaux : alcoomètre et compte-gouttes, action sur la liqueur de Fehling, production d'iodoforme à froid ou à chaud. Après refroidissement, la partie séparée des produits volatils est saturée par une solution d'acide oxalique et le volume ramené à 280 cm. cubes. Les acides sont mis ainsi en liberté.

1. Grimbert, Fermentation anaérobie produite par le bacillus orthobutylicus (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 353), et thèse de la Faculté des sciences, Paris, 1893. — Recherches sur le pneumobacille de Friedländer (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 841, et 1896, p. 708).

2. L. Gaillard, Contribution à l'étude chimique du groupe proteus (th. de Paris, 1897).

On procède alors à la détermination de ces acides volatils et fixes.

Pour cette détermination, on prend 110 cm. cubes de liquide filtré pour éliminer l'oxalate de chaux. On distille de 10 en 10 cm. cubes, en titrant chaque fois les prises avec de l'eau de chaux jusqu'à ce qu'il ait passé 100 cm. cubes, soit 10 titrages successifs.

On inscrit successivement les résultats obtenus dans une colonne verticale : c'est la colonne des nombres relatifs. On ajoute l'un à l'autre ces nombres en inscrivant les totaux obtenus de manière à former ainsi dix nouveaux nombres, qui représentent chaque fois du premier au suivant les quantités d'eau de chaux mesurant l'acidité des prises et dont le dixième mesure l'acidité en eau de chaux des dix prélèvements.

En divisant successivement par le dernier chacun de ces totaux et rapportant à 100, on obtient des rapports permettant de déterminer le nom de l'acide ou des acides contenus dans le mélange, et cela en se reportant aux tableaux dressés par M. Duclaux[1].

Dans le cas où il existe plusieurs acides réunis, on distille à nouveau par la moitié en opérant ensuite par fractionnements de 10 à 10 cm. cubes sur chacune des portions. De cette façon, on arrive assez facilement à reconnaître à quels acides on a affaire.

La présence d'acide formique se reconnaît à la réduction par cet acide de la solution de nitrate d'argent à chaud.

Pour les acides fixes, nous évaporons à consistance sirupeuse le liquide traité par l'acide oxalique et nous agitons avec de l'éther qui dissoudra les acides fixes, succinique ou lactique, et chassons l'éther par évaporation.

Dans le cas particulier de nos microbes, les résidus éthérés étaient constitués par de l'acide oxalique et peut-être par des traces d'acides lactique ou succinique. Il est possible que nous ayons laissé trop vieillir nos cultures au sein desquelles ces acides auraient été détruits par la fermentation prolongée. Mais c'est là une simple hypothèse.

1. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895.

Quant à la détermination des alcools, le liquide, mis précédemment de côté et provenant des deux distillations successives, est essayé au compte-gouttes et à l'alcoomètre selon les indications de M. Duclaux [1]. Les données de l'alcoomètre combinées avec le nombre de gouttes ne nous permettent pas même de penser à la présence de produits alcooliques. La réduction exercée sur la liqueur de Fehling, la production d'iodoforme avec le liquide neutre pourraient nous faire songer à la présence d'aldéhydes, par exemple, mais la faible quantité de substances obtenue ne nous a pas permis de les isoler ou de les caractériser.

Les résultats de nos recherches sont consignés en détail dans le tableau ci-joint. Voici, en résumé, les faits les plus saillants qui s'en dégagent sous le rapport de la distinction des trois microbes.

L'acidité (mesurée par l'eau de chaux) donne des différences souvent très accusées, non seulement entre les tétragènes, et quelquefois même ces deux derniers s'écartent plus l'un de l'autre que du staphylocoque.

Le tétragène blanc avec le saccharose a fait de l'alcool et pas d'aldéhyde, tandis que le tétragène doré et le staphylocoque ont fait des aldéhydes (réaction de l'iodoforme). Avec la dextrine, le tétragène blanc a fait également de l'alcool, tandis que les deux autres n'ont fait ni alcool ni aldéhyde. Avec la mannite. les tétragènes n'ont pas donné de produits alcooliques, contrairement au staphylocoque.

Avec le lévulose, le staphylocoque n'a pas fait d'acide formique et les tétragènes en ont donné. Avec la dextrine, c'est le tétragène blanc qui seul a produit cet acide.

Dans le bouillon ordinaire, le tétragène blanc a donné de l'acide formique mais pas d'acide supérieur, tandis que les deux autres en ont donné (acides acétique et butyrique). Avec la dextrine, le staphylocoque et le tétragène blanc ont produit de l'acide butyrique alors que le tétragène doré n'en a pas donné.

1. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1895.

	Ammoniaque.	Chaux dissoute.	Réduction du nitrate d'argent par acides.	Réduction de la liq. de Fehling par alcools.	Iodoforme à froid.	Iodoforme à chaud.	Eau de chaux.	Acides formique.	Acides acétique.	Acides butyrique.
Bouillon ordinaire.										
Tétrag. blanc.	+	?	+	+	0	0	21,6	+		
Tétrag. doré .	+	traces	0	+	0	0	51,6		+	+ (peu)
Staph. doré .	+	traces	?	+	0	0	66	traces	+	+
Bouillon et glycose.										
Tétrag. blanc.	faible	+	+	++	++		86,4	+	+	
Tétrag. doré .	faible	+	+	++	+		99,8	+	+	
Staph. doré .	faible	+	+	+	+		144,8	+	+	
Bouillon et lévulose.										
Tétrag. blanc.	+	+	faible	+	+		50,7	+	+	
Tétrag. doré .	+	+	faible	+	+	+	83,9	+	+	
Staph. doré .	+	+	0	+	+		243,8		+	
Bouillon et maltose.										
Tétrag. blanc.	+	+	0	+	+		188,6		+	
Tétrag. doré .	+	+	0	+	+		190,4		+	
Staph. doré .	+	+	0	+	+	+	149		+ et sup.	
Bouillon et saccharose.										
Tétrag. blanc.	0	+ (peu)	+	+	0	+	63,7	+	+	
Tétrag. doré .	0	+	+	+	+		325,4	+	+	
Staph. doré .	0	+	+	+	+		178,4	+	+	
Bouillon et lactose.										
Tétrag. blanc.	faible	+	+	+	+	+	83,9	+	+	
Tétrag. doré .	faible	+	+	++	++		98,3	+	+	
Staph. doré .	faible	+	+	+	+ (peu)	+	118,8	+	+	
Bouillon et dextrine.										
Tétrag. blanc.	+	+	+	+	traces	+	116,5	+	+	+
Tétrag. doré .	+ (peu)	+	0	+	0	0	157,7		+	
Staph. doré .	+	+	0	+	0	0	145,1		+	+
Bouillon et mannite.										
Tétrag. blanc.	+	+	0	+	0		136,1		+	
Tétrag. doré .	0	traces	0	+	0	0	42,4		+	
Staph. doré .	0	+	0	+	+		296,4		+ et sup.	
Bouillon et glycérine.										
Tétrag. blanc.	0	+	0	+	+ (peu)		58,9		+	
Tétrag. doré .	0	+	0	+	+		17		+ et sup.	
Staph. doré .	0	+	0	+	+	0	117,9		+ et sup.	

Réensemencement sur d'anciennes cultures. — Enfin nous avons encore appliqué à nos 3 échantillons un procédé qui a permis parfois de réaliser pour d'autres microbes des distinctions assez délicates : ce procédé est celui du *réensemencement.*

On sait qu'un même microbe est incapable de végéter à nouveau sur les milieux où il s'est une première fois développé : observé par MM. Chantemesse et Widal pour le bacille d'Eberth, ce fait paraît être assez général. Mais ces milieux, devenus impropres à la culture du premier microbe, peuvent encore permettre le développement de certains autres extrêmement voisins du précédent, et pour cette raison difficiles à distinguer : M. Wurtz, qui a reconnu ce fait intéressant, en a fait la base du procédé qui nous occupe et à l'aide duquel il a pu nettement différencier le bacille d'Eberth du coli-bacille[1].

Puis ce moyen de diagnostic a été appliqué par M. Jules Renault et l'un de nous à l'étude des divers types de coli-bacille qu'il permet de séparer. En effet, les anciennes cultures de certains types coli-bacillaires conservent des propriétés nutritives pour certains autres types, ou, suivant l'expression proposée, elles ont pour eux des propriétés *palintrophiques.* En multipliant les réensemencements, on constate que les propriétés palintrophiques, positives pour certains types, sont négatives pour d'autres, réciproques pour quelques-uns, et le rapprochement de tous ces résultats permet de faire une distinction assez précise[2]. Par la suite, de nouvelles applications du même procédé ont été faites par M. Bensaude et l'un de nous[3] pour distinguer le bacille d'Eberth du bacille de Nocard, le vibrion cholérique du vibrion de Finkler. Nous citerons également le parti qu'en a tiré M. Sabouraud

1. Wurtz, *Soc. de biol.*, 12 déc. 1891, et *Arch. de méd. expérim.*, janv. 1892, p. 85.
2. Ch. Achard et Jules Renault, *Soc. de biol.*, 9 avril 1892, p. 311, et 17 déc. 1892, p. 983; — Jules Renault, Le bacterium coli dans l'infection urinaire (th. de Paris, 1893, p. 38).
3. Ch. Achard et R. Bensaude, *Soc. de biol.*, 21 nov. 1896, p. 940; *Soc. méd. des hôp.*, 23 avril 1897, p. 579; — R. Bensaude, Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie (th. de Paris, 1897, p. 154, 167, 197).

pour isoler divers microbes de la peau, notamment celui de la séborrhée grasse[1].

Appliqué aux trois staphylocoques pyogènes, doré, citrin et blanc, ce procédé ne donne que des résultats négatifs. Aucun de ces staphylocoques ne pousse sur les anciennes cultures des deux autres.

Mais il n'en est pas de même pour les tétragènes, comparés entre eux et avec le staphylocoque. Les réensemencements pratiqués sur des tubes de gélose grattés nous ont donné les résultats suivants :

Sur les anciennes cultures de	Réensemencement avec Staph. doré.	Tétrag. doré.	Tétrag. blanc.
Staphylocoque doré. . .	0	0	0
Tétragène doré	+	0	+
Tétragène blanc. . . .	+	0	0

Ainsi les cultures de staphylocoque ont des propriétés palintrophiques négatives pour les 2 types de tétragène, tandis que celles des tétragènes en ont de positives pour le staphylocoque. En outre, les 2 tétragènes se distinguent l'un de l'autre en ce que les cultures du tétragène blanc ont des propriétés palintrophiques négatives pour le doré, tandis que celles du type doré en ont de positives pour le type blanc.

En somme, les 2 types de tétragènes que nous avons étudiés se distinguent l'un de l'autre par tout un ensemble de caractères. Outre la virulence, la propriété chromogène et l'aspect des cultures sur les milieux usuels, on trouve des éléments différentiels plus précis dans l'action sur le sang et sur le lait, dans les produits de fermentation des substances hydrocarbonées et dans les résultats des réensemencements sur les anciennes cultures.

Des caractères du même ordre séparent les tétragènes des staphylocoques pyogènes.

1. SABOURAUD, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 146.

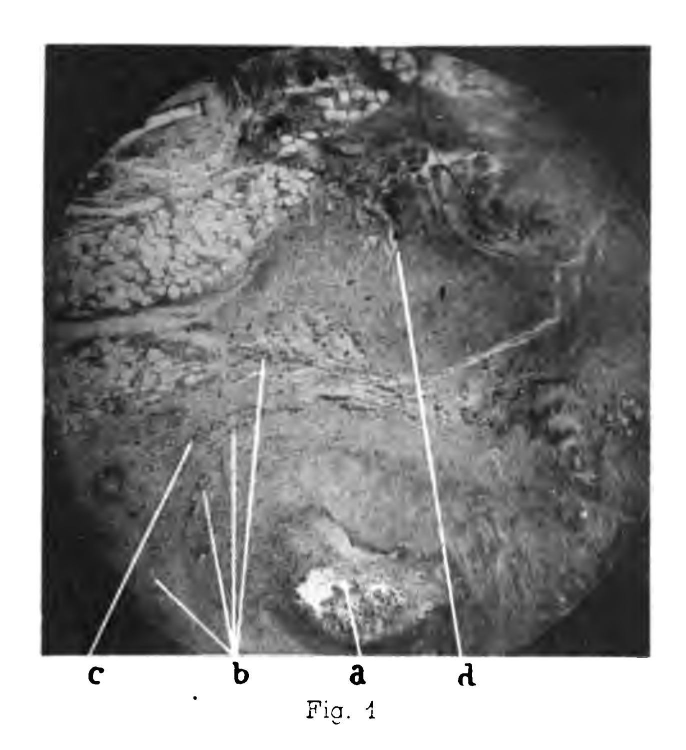


Fig. 1

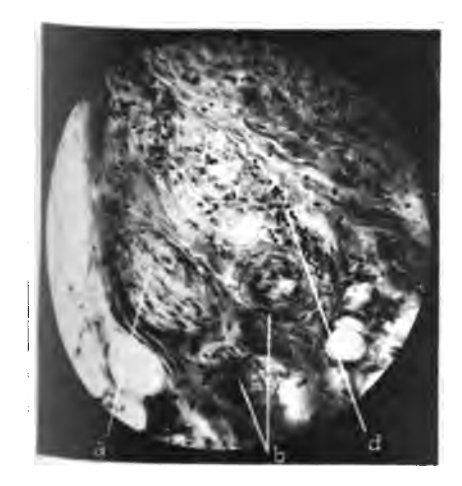


Fig. 2

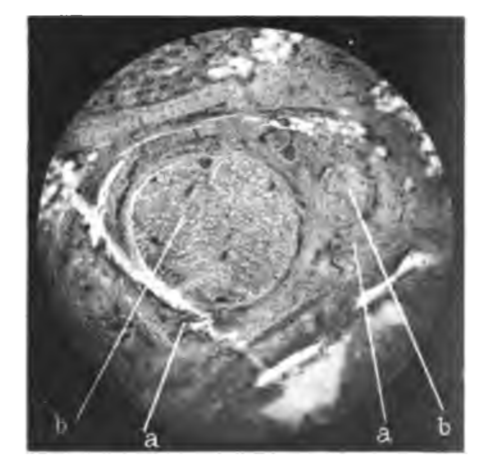


Fig. 3

MASSON & Cie, Editeurs.

Phototypie I

V

DEUX CAS
DE
DÉGÉNÉRESCENCE TROPHIQUE DES VAISSEAUX
CONSÉCUTIVE A LA NÉVRITE PÉRIPHÉRIQUE
(Dégénérescence dite névropathique)

PAR

M. Michel LAPINSKY

(TRAVAIL DE LA CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES DE L'UNIVERSITÉ DE KIEFF (RUSSIE)
M. LE PROFESSEUR J.-A. SSIKORSKIY)

PLANCHE V

Certaines observations cliniques montrent que les lésions des nerfs périphériques chez l'homme peuvent être accompagnées d'altérations des parois vasculaires. Différentes considérations ont amené les auteurs à conclure que ces modifications des vaisseaux trouvées exclusivement dans la région des nerfs malades surviennent comme une conséquence de l'altération de ces derniers.

Les cas de ces altérations vasculaires ne sont pas nombreux.

Giovanni (1871) semble avoir été l'un des premiers qui aient arrêté leur attention sur ce facteur étiologique. Il a observé une femme qui souffrait depuis sa jeunesse d'une névralgie faciale du côté gauche et chez qui, après de longues années, il trouva en examinant son système vasculaire une dégénérescence athéromateuse de l'artère temporale. Cette dégénérescence ne fut trouvée que du côté de la névralgie habituelle. Toutes les autres artères ne présentent rien de suspect. L'altération limitée de cette artère temporale doit

être rapportée, d'après l'auteur, à la souffrance du nerf trijumeau.

Potain (1883) observa la dégénérescence variqueuse des veines sur le pied d'un malade qui souffrait auparavant de névralgie du nerf sciatique. La maladie de ce nerf, d'après l'auteur, fut la cause de l'altération des veines.

Walsham (1888) décrit une étrange maladie des vaisseaux de l'extrémité supérieure, qui au bout de quelques mois se résolut heureusement. Au commencement de l'affection, le bras du patient était tout à fait froid et anémique, et les artères axillaire, brachiale et radiale étaient entièrement imperméables. Les parois de ces vaisseaux étaient très dures et très douloureuses. Leur pouls n'était du tout appréciable. L'avant-bras entier et la main du côté affecté étaient très sensibles. Quelques mois plus tard l'affection s'améliora : à l'examen on pouvait sentir une faible palpitation des artères malades. D'après l'auteur, il s'agissait, dans ce cas, d'une endartérite oblitérante, causée par la névrite.

Spijarny (1894), traitant du rôle du système nerveux dans l'endartérite, rapporte le cas suivant : chez un soldat, au cours du typhus, il se forma une eschare fessière très profonde compliquée de nécrose du fémur. Au bout d'un certain temps, la plaie guérit, mais la cicatrice comprima le nerf sciatique sur l'os. Quelques mois plus tard apparurent des douleurs au second orteil du membre correspondant et ensuite, sur le même pied se formèrent des ulcérations. A l'entrée du malade dans le service de la clinique chirurgicale à Moscou, le pouls n'existait pas sur le pied ; la jambe était froide et d'une couleur rouge foncé. L'amélioration de la nutrition de la jambe se produisit après l'opération qui libéra le nerf comprimé et les plaies guérirent.

Huchard (1894) observa une femme ayant souffert d'une névralgie brachiale gauche plusieurs années de suite. Le résultat de cette souffrance fut la dégénérescence des artères du bras et de l'avant-bras du côté gauche, qui étaient devenues dures, fluxueuses et très athéromateuses, tandis que celles du côté droit avaient gardé leurs caractères normaux.

Lancereaux (1894) dans ses cas de gangrène névropathique

trouva des altérations des nerfs périphériques, et aussi en même temps l'épaississement des rameaux artériels. Il considérait l'altération de ces vaisseaux, comme étant sous la dépendance du système nerveux.

Boervet (1895) décrit deux cas où la névrite était accompagnée par l'altération des vaisseaux :

1° Un malade de 36 ans avait eu, 2 ans auparavant, l'influenza (avec névrite peut-être?). Deux années plus tard la gangrène se développa aux pieds. A l'examen microscopique on constata la névrite dans les parties amputées. Les vaisseaux dans la région des nerfs malades offraient des lésions d'artérite.

2° Une femme de 49 ans, alcoolique, mourut avec de la gangrène du gros orteil et à l'examen microscopique on trouva la névrite des nerfs tibial et collatéral du pied. Les artères correspondantes (tibiale postérieure et collatérale du pied) étaient dégénérées.

L'auteur, ayant fait des expériences de contrôle sur les animaux, arriva à la conclusion, que la névrite, dans ces deux cas, pouvait provoquer la dégénérescence des vaisseaux.

Fränkel (1896) fit l'examen des vaisseaux de sujets chez lesquels on avait supposé pendant la vie l'existence d'altérations du système nerveux périphérique ou central. Il s'y trouvait en même temps plusieurs cas de névrite. L'auteur examinait non seulement les artères, mais aussi les veines. Il trouva les unes aussi bien que les autres affectées d'une manière tout à fait semblable. La lésion se localisait principalement dans la tunique interne, quoique parfois elle se concentrât davantage dans la tunique musculaire. Dans les cas où elle ne touchait que la tunique interne, c'était celle-ci qui était seule épaissie. Si, au contraire, l'affection se concentrait davantage dans la tunique musculaire, les deux membranes étaient épaissies, mais la dernière un peu plus que la première. L'épaississement de la membrane endothéliale, dans certains cas, était diffus, dans d'autres il se disposait en îlots séparés. Dans ces derniers cas, l'intérieur du vaisseau avait une surface inégale, accidentée et sa lumière

se montrait irrégulière : tantôt (le plus souvent) elle était rétrécie, tantôt (plus rarement) élargie.

Moltschanoff (1897) observa la dégénérescence des veines du bras dans la région des nerfs frappés par la névrite. L'auteur croit que la cause de l'altération veineuse n'était que l'effet de celle des nerfs.

Dans tous ces cas on avait en vue l'étiologie des maladies vasculaires, et les dégénérescences des voies sanguines ont été expliquées comme le résultat de l'affection du nerf adjacent. Outre cela, il existe dans la littérature plusieurs observations dans lesquelles les auteurs constatent d'un côté la lésion du nerf et d'un autre la modification des vaisseaux dans la région de ces derniers, mais sans expliquer ces altérations par l'influence des nerfs malades, quoiqu'on puisse voir une telle relation dans certains de ces cas. Nous citerons notamment les suivants :

Cornélius, en analysant un cas de névrite multiple, trouva une dégénéresceece du nerf tibial bien prononcée. Les vaisseaux musculaires, dans le rayon des rameaux de ce nerf malade, avaient leur paroi épaissie et le nombre de noyaux cellulaires y était augmenté.

Babinsky note la dilatation variqueuse des veines dans certains cas de la névrite.

Fuchs observa la névrite multiple chez une femme de 33 ans, qui, 7 mois après le début d'une névrite, mourut tout à coup de typhus (vers le 3e ou 4e jour). La patiente, dans les deux dernières années de sa vie, habitait un logement humide et éprouvait depuis ce temps des douleurs et paresthésies dans les extrémités inférieures. Après sa mort, l'examen microscopique révéla des lésions typiques de névrite avec une forte dégénérescence des *vasa nervorum*, allant jusqu'à l'oblitération entière de quelques capillaires (moins prononcée à la sortie du nerf de la moelle). Le rameau nerveux du muscle tibial antérieur était entièrement détruit. Les vaisseaux de ce dernier muscle étaient aussi dégénérés, d'une façon semblable aux *vasa nervorum* quoique à un degré moindre. La tunique interne présentait une régénération des

jeunes cellules dont certains noyaux présentaient des figures de caryomitose. Le tissu formé nouvellement rétrécissait la lumière du vaisseau. La tunique musculaire contenait beaucoup de tissu conjonctif, riche en cellules, ayant aussi des figures de caryomitose. La tunique adventice était également dégénérée.

Babes observa la névrite chez une fillette de 14 ans. Ayant excisé de son vivant un morceau de tissu musculaire, il y trouva la confirmation de son diagnostic : le nerf musculaire était tout à fait détruit. Mais en même temps, l'auteur remarqua que les vaisseaux intermusculaires dans le territoire de ce nerf étaient épaissis.

Telles sont les observations cliniques, peu nombreuses, qu'on peut trouver dans la littérature médicale.

Du reste, dans les ouvrages modernes, traitant des maladies des vaisseaux (Huchard, 1894, Oettinger, 1894, et Baumler, 1896) on ne trouve guère qu'une petite remarque de quelques lignes seulement sur l'influence étiologique probable des nerfs sur les vaisseaux; mais d'autre part, il se trouve des auteurs qui nient tout à fait la possibilité d'une telle étiologie (Goldflamm).

I

Observation I[1]. — Ch. L..., 34 ans, marchand de vin. A son entrée dans la clinique des maladies nerveuses, se plaignait : de faiblesse, de douleurs et de paresthésies dans toutes les extrémités, surtout inférieures et du côté gauche plus que du côté droit. En même temps, il souffrait beaucoup d'enflures sous-cutanées, apparaissant sur les membres affectés, qu'on pouvait compter pour des sugillations. Ces formations sous-cutanées survinrent soudainement dans le courant de 24 heures et après 4-6 semaines disparurent complètement.

État actuel. — Le patient de taille moyenne, de constitution et de nutrition modérées. *Les téguments* des avant-bras, de la jambe, des

1. D'après la règle adoptée en clinique, on a relevé les maladies du père et de la mère du patient, et de ses parents les plus proches; on a recueilli des renseignements sur la possibilité de maladies mentales dans l'ascendance, diathèse, affections du système cardiaque et vasculaire, phtisie, syphilis, etc.
Relativement au malade lui-même, on faisait les mêmes questions et surtout sur les maladies infectieuses, affections des reins, tares professionnelles, accidentelles, etc.

pieds et des mains, *sont d'une nuance bleuâtre*, plus fortement prononcée vers l'extrémité des orteils, mais à mesure qu'on se rapproche du tronc, ils reprennent leur ton normal. Sur les mains, les pieds, les jambes, les avant-bras et très peu sur les hanches, apparaissent des tuméfactions sous-cutanées en forme de cordon, d'une couleur rouge foncé, avec différentes nuances, jusqu'au violet foncé et jaune. Leur épaisseur surpasse celle d'une plume d'oie. Leur longueur atteint 3-10 centimètres. Ces tuméfactions vermiformes, comme le malade les nommait, sont très sensibles et crépitent à l'attouchement.

Elles paraissent être dues à des sugillations dans l'épaisseur du tissu sous-cutané.

La peau à l'extrémité des orteils est très épaisse. Aux plis des doigts et des orteils, ainsi qu'au dos des mains et des pieds, elle est peu épaissie, se laisse plisser facilement; au toucher elle n'est pas modifiée. La pression sur les pieds et les mains ne laisse qu'un très léger godet. Les ongles des orteils et ceux d'une partie des doigts sont secs, fendus, tordus et minces.

La phalange unguéale du gros orteil du pied gauche manque. Elle est remplacée par une plaie gangreneuse de la grandeur de 50 centimes dont les parois, tomenteuses, peu sensibles et humides, sont recouvertes d'un peu de sanie sale. Une seconde plaie du même caractère et de la même grandeur est située sur le pli entre les 4e et 5e orteils. Sur le sommet du 5e orteil se trouve la troisième plaie de même apparence. Sur les sommets des 2e et 3e orteils du pied droit se trouvent quelques petites sugillations arrondies.

Les ganglions inguinaux sont tuméfiés et très sensibles de deux côtés. Tous les autres ganglions ne sont pas perceptibles.

Le tonus des muscles est très diminué, surtout aux extrémités inférieures.

Les articulations, grandes et petites, des extrémités supérieures et inférieures, sont tout à fait libres et non douloureuses. Pas d'altérations des os. Le périoste accessible à la palpation est uni, il n'est nullement douloureux et ne présente aucun changement visible.

Le volume des extrémités supérieures et inférieures est, en général, et surtout du côté gauche, diminué en comparaison de l'état normal.

Les mouvements volontaires des extrémités inférieures montrent ce qui suit : l'extension des 2e, 3e, 4e, 5e orteils du pied gauche, est complètement impossible; celle du gros orteil du même pied est très difficile. L'extension, l'abduction et l'adduction du pied sont très affaiblies. Les fléchisseurs du pied et du genou sont très parétiques. Les adducteurs et les abducteurs, les fléchisseurs et les extenseurs de la hanche, sont un peu plus forts. En général, outre les extenseurs des orteils, qui sont paralysés entièrement, tous les autres muscles de l'extrémité inférieure gauche sont plus ou moins parétiques.

Les mouvements volontaires de l'extrémité inférieure droite sont

affectés de la même façon que ceux de l'extrémité inférieure gauche, mais moins fortement.

Les muscles de deux extrémités supérieures et surtout des mains et des avant-bras sont frappés de parésie, mais toujours plus du côté gauche.

Les sensibilités tactile et thermique des extrémités inférieures sont amoindries, mais davantage du côté gauche. La sensibilité à la piqûre est pareillement diminuée. La sensibilité musculaire est aussi abaissée légèrement dans les deux extrémités. Les diverses espèces de sensibilité des extrémités supérieures sont affectées au même degré que celles des extrémités inférieures.

Le réflexe du chatouillement de la plante des deux pieds est aboli. Les réflexes crémastériens sont lents. Les réflexes abdominaux sont paresseux. Le réflexe pharyngien est normal. Les réflexes tendineux aux extrémités supérieures, celui du tendon d'Achille et celui du genou sont plus faibles du côté gauche que du côté droit. Les pupilles sont de grandeur moyenne. La réaction de la pupille à la lumière, l'accommodation, la convergence, le réflexe sympathique sont tout à fait normaux. Les sphincters de la vessie et du rectum et les fonctions de l'appareil génital sont normaux, sans changement.

La peau des extrémités inférieures est très sèche.

La température des extrémités inférieures et surtout des pieds est très abaissée, en général, mais davantage du côté gauche.

Les dimensions du cœur sont agrandies. Sa pointe se trouve sur la ligne du mamelon. Le second ton de l'aorte est accentué.

L'urine ne renferme ni albumine, ni sucre.

EXCITABILITÉ ÉLECTRIQUE

Courant faradique. (Réaction lente.)	côté gauche	côté droit	*Courant voltaïque.* (Réact. très lente.)	côté gauche	côté droit
Nerf médian . .	6,0	10,0	Nerf médian . .	4,0	3,5
— cubital . .	6,0	10,0	— cubital . .	4,5	3.5
— radial. . .	4,5	10,0	— péronier. .	6,0	5,5
— péronier. .	3,0	8,0	— crural. . .	3,8	3,0
— crural. . .	4,0	8,5	— sciatique .	8,0	5,0
— obturateur.	7,5	8,5	— tibial . . .	7,0	6,6

Les muscles de la jambe et les petits muscles du pied, *excités directement, ne répondent ni au courant faradique, ni au courant galvanique.* Ils réagissent très faiblement et seulement dans la jambe droite, après le rapprochement complet des bobines faradiques ou bien sous un fort courant voltaïque (PCF > NCF).

Les nerfs de la tête n'offrent rien d'anormal.

Les vaisseaux présentent des particularités très intéressantes. Le pouls dans les artères pédieuse et tibiale postérieure près de la malléole interne se laisse difficilement sentir. Ces artères mêmes sont volumineuses et

flexueuses, présentent la forme d'un cordon solide, plus gros du côté gauche que du côté droit. L'onde de pulsation dans les artères radiales et cubitales de deux côtés est à peine sensible. Les parois de ces artères sont aussi rigides, et les artères mêmes plus grosses que dans l'état normal. Les parois, le pouls des artères brachiales, crurales et poplitées et leur grosseur ne s'écartent pas de l'état normal.

Sur le dos des pieds et sur celui des mains, les veines sont en grande quantité élargies, tortueuses et d'une consistance très dure.

Les nombreuses tentatives faites pour enregistrer le pouls au moyen de l'appareil de Dudgeon et Marey ont échoué. L'onde n'était pas assez forte.

Les tuméfactions sous-cutanées, qui attiraient l'attention du malade déjà plusieurs années de suite, offraient un très grand intérêt.

Supposant leur origine infectieuse, nous prîmes plusieurs fois le sang en ces endroits, ainsi que sur des régions de la peau saine, pour ensemencer de la gélatine, du bouillon, de l'agar-agar (au laboratoire du professeur agrégé F. G. Janovsky). Mais les ensemencements, ainsi que le sang examiné immédiatement au microscope, ne donnèrent aucun résultat et la présence des micro-organismes n'a jamais été démontrée.

Avec la permission du malade, le professeur agrégé K. M. Sapiegko extirpa un fragment de ces tuméfactions sous-cutanées apparues 2 jours avant et se trouvant dans le pli situé entre le pouce et l'index de la main gauche. Après fixation dans le liquide de Flemming, des coupes ont été faites.

Ayant analysé ces dernières, on a pu voir que cette tuméfaction sous-cutanée n'était qu'une sugillation tout le long du faisceau névro-vasculaire (pl. V, fig. 1, *d*), qui, ayant écarté le tissu adjacent, forma une sorte d'espace cylindrique très rempli de globules de sang. On pouvait voir parmi ces derniers des capillaires nouvellement formés.

Le tissu conjonctif périfasciculaire du nerf coupé ne présentait, par sa grosseur et la quantité des noyaux, presque pas de modification de l'état normal. Les tubes nerveux portaient les traces d'une complète destruction. La gaine de myéline leur manquait; l'acide osmique ne la teignait point; on ne remarquait pas en même temps des cylindres. Le contenu du nerf ne présentait que des gaines de Schwann vides et entre elles une grande quantité de noyaux fusiformes (pl. V, fig. 2, *a*).

Les artères du faisceau vasculaire étaient très altérées (pl. V, fig. 1, *a*, fig. 2, *b*). La lumière de la plus grande était oblitérée presque aux trois quarts par un tissu poreux et nouvellement formé, riche en cellules fusiformes, grosses, plátes, rondes et étoilées (fig. 1, B). La membrane interne présentait une tunique endothéliale pour ainsi dire nouvellement formée. Quelques-unes de ces cellules présentaient des figures de caryomitose (A). La membrane élastique s'interrompait en certains endroits, en d'autres se divisait en plusieurs feuillets séparés. La tunique musculaire était considérablement augmentée. On y rencon-

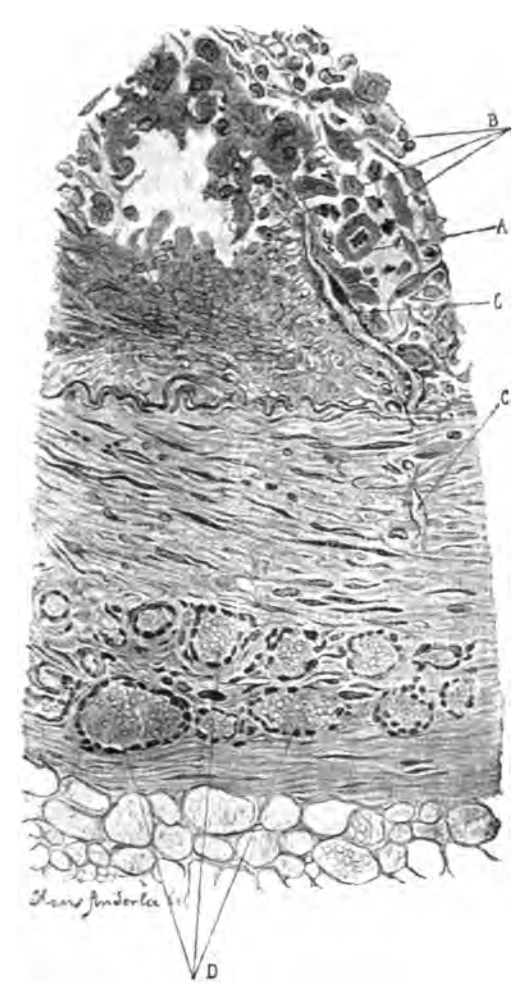


Fig. 1. — Coupe transversale d'une partie de la paroi du vaisseau désignée dans la planche V (figure 1, lettre *a*). La lumière de ce vaisseau remplie du tissu nouvellement formé présente partout la continuation de la tunique interne.

A, une grosse cellule plate, renfermant les figures de caryomitose.

B, grandes cellules rondes, plates et polygonales.

C, un vaisseau nutritif pénétrant la tunique musculaire pour gagner la tunique interne nouvellement formée.

D, vaisseaux nutritifs très remplis de globules rouges du sang. Les noyaux des cellules de leurs parois sont très épaissis.

trait (fig. 1, C), par-ci, par-là, des *vasa vasorum*, remplis de sang, venus de la membrane extérieure, qui pénétraient dans la tunique interne nouvellement formée. Des rangées d'éléments ronds et fusiformes, d'apparence tout à fait différente des cellules musculaires, passaient par endroits à travers l'épaisseur de la tunique musculaire, surtout le long de ces vaisseaux capillaires. La tunique adventice était considérablement grossie; ses vaisseaux nourriciers avaient l'air d'être augmentés (fig. 1, D; pl. V, fig. 1, *b*) et remplis de globules rouges de sang (quelques-uns en grande quantité). Les cellules formant leurs parois, surtout celles bordant la lumière, renfermaient de gros noyaux. Autour de ces *vasa vasorum* dans l'épaisseur de la paroi, on rencontrait des noyaux accumulés en plusieurs couches. On remarquait dans le tissu conjonctif, et aussi dans le pannicule, à côté des vaisseaux nutritifs, des îlots nouvellement formés, composés de cellules de tissu conjonctif, fusiformes, rondes et agglomérées (pl. V, fig. , *c*). Les veines présentaient une paroi épaisse.

Anamnèse. — Le malade appartient à une famille bien portante. Ses parents, un frère et deux sœurs, jouissaient d'une bonne santé; son père mourut à l'âge de 82 ans; la mère à 72 ans. Pas de maladies héréditaires dans la famille.

Le patient lui-même, à l'âge de 6 ans, eut la rougeole, à 7 ans le choléra. En général, dans son enfance et dans sa jeunesse, il jouissait d'une bonne santé. Le malade se maria à 26 ans, eut 3 enfants (2 d'entre eux moururent d'une fièvre quelconque). Il nie la syphilis. Il fumait très peu et n'a jamais eu, par son métier, de contact avec les métaux.

Jusqu'à la maladie présente, il ne remarqua jamais ni enflure, ni douleur locale des mains et des pieds. Ses pieds et ses mains n'étaient *jamais ni trop froids, ni trop chauds.* Il ne se souvenait *ni d'altération de sensibilité, ni de diminution de la force générale ou de l'apparition de troubles trophiques.*

Il y a 14 ans environ, L... devint marchand de vins naturels de Bessarabie. Au commencement de son commerce, il lui fallait subir les circonstances suivantes : 1° il se trouvait des jours entiers exposé au courant d'air dans une cave froide et humide; 2° tous les automnes, par un temps pluvieux, il lui fallait aller acheter le vin dans les vignes mêmes et toujours s'exposer aux refroidissements; 3° il devait nécessairement goûter le vin et se trouver toujours dans une atmosphère dans laquelle l'alcool pouvait pénétrer facilement. *Mais le patient n'abusa pas du tout des boissons alcooliques.* Il travaillait beaucoup, seulement dans la première année; les suivantes, à mesure que se développait sa maladie, il commença à négliger ses devoirs de plus en plus.

Déjà après la première année d'activité, il sentit un jour une *faiblesse générale*, surtout dans les jambes, des *douleurs lancinantes* et *un fourmillement* dans les quatre extrémités, mais davantage du côté gauche, quoique *leur température et la couleur de la peau restassent les*

mêmes qu'auparavant. Dès alors les jambes et les bras commencèrent à maigrir. Un médecin consulté constata alors les névrites périphériques.

A la fin probablement *de la seconde année, apparurent des sugillations sous-cutanées. Les pieds et les mains, jusqu'alors de la couleur et de la température normales* (n'attirant d'aucune façon l'attention du malade), *devinrent*, sans aucune raison visible, *d'une couleur bleu foncé, rouge et très chauds*.

A la fin de la même année, il dut se mettre au lit. La faiblesse, les douleurs, l'amaigrissement général de toutes les extrémités, et d'autres notés ci-dessus, augmentent.

Le tableau des souffrances changea à peu près *à la 3e année, quand les mains et les pieds devinrent froids; les douleurs et la faiblesse restèrent les mêmes*.

A *la 5e année*, depuis le commencement de la maladie, *se forma une gangrène* du gros orteil gauche, qui finit par la chute de la phalange unguéale, après quoi la plaie se cicatrisa.

Durant une longue période d'années (12) et jusqu'à aujourd'hui, l'état général de sa santé présenta des changements insignifiants tantôt en mieux, tantôt en pire, mais le retour des forces ne se faisait pas et les douleurs existaient toujours.

Le malade avait essayé toutes sortes de traitements. Les frictions mercurielles, à plusieurs reprises, durant les 6-7 premières années de la maladie, restèrent sans aucun résultat. Le traitement par les sels d'iode, les bains de mer et les bains de boue ne produisit aucun effet.

Le meilleur résultat pour le soulagement des douleurs et l'accroissement des forces était apporté chaque fois par l'hydrothérapie (surtout les bains chauds) et par le traitement par l'électricité (courant galvanique). Malheureusement, pour des raisons qui ne dépendaient pas de lui, le malade dut interrompre le traitement tous les 2-3 mois, après quoi il se sentait de nouveau plus mal.

Il y a 8 mois, c'est-à-dire plus de 11 ans après le commencement de la maladie, au même pied qu'auparavant, apparut une nouvelle plaie gangreneuse à l'extrémité du gros orteil, duquel se détacha bientôt un morceau d'os carié; une plaie gangreneuse semblable apparut sur le pli entre le 5e et le 4e orteil et encore une 3e sur le sommet du même petit orteil.

En entrant à la clinique des maladies nerveuses, avec les symptômes ci-décrits, le malade commença à prendre des bains voltaïques et 5 semaines après le commencement du traitement, les plaies qui, jusqu'alors, n'avaient cédé à rien, se cicatrisèrent, les douleurs s'amoindrirent (quoique non complètement), les sugillations devinrent plus rares et la force des extrémités augmenta un peu. En cet état, le malade quitta la clinique (à cause des vacances).

Diagnostic : Névrite multiple. Endartérite et gangrènes locales.

Obs. II. — M. T..., 51 ans, se plaint de faiblesse, de douleurs constantes et de fourmillements dans l'extrémité inférieure droite et surtout dans le pied et le mollet de la même jambe, et d'une sensation de froid dans le pied.

Il s'inquiète à cause d'une petite plaie apparue sur la plante du même pied.

État actuel. — Taille plus que moyenne. Bonne constitution. La couleur de la peau est normale, à l'exception de l'extrémité inférieure droite, où *le pied et la partie inférieure de la jambe sont* d'une nuance *bleu rouge marbré* plus prononcée en approchant des orteils. Sur ce fond cyanique ressortent plusieurs *taches* plus intenses de la grandeur de pièces de 50 centimes à 1 franc, qui, par leur couleur, passant *du jaune au bleu foncé*, par une certaine élévation au-dessus du niveau environnant, par leur tension et leur sensibilité douloureuses, *permettent de les regarder comme des sugillations.* Ces formations se trouvent exclusivement sur le dos du pied. Elles commencent plus haut de 1 à 1 1/2 doigt de la ligne de Chopart et se prolongent jusqu'aux têtes des os métatarsiens.

Sur la plante du pied, dans la région calcanéenne, se trouve une plaie déprimée infundibuliforme, bordée d'épiderme épaissi et induré, se soulevant de tous côtés en approchant de la plaie, à parois très pâles, frangées et tomenteuses, de 1 à 1 1/2 centimètre de profondeur et de 2 centimètres de diamètre. La plaie contenait un peu de sanie sale. La sonde, cherchant l'existence d'un trajet, allant plus haut dans l'os même ou autre part, n'y trouva rien. L'attouchement de sa paroi par la sonde permettait de constater que le tissu cellulaire était peu élastique, très peu infiltré et pas du tout induré. L'attouchement même n'était pas douloureux au patient.

La peau à la distance de 1 à 1 1/4 centimètre de la plaie, ainsi que sur les parties latérales et dorsales dans les portions moyenne et postérieure du pied, gardait son caractère normal; elle n'était pas enflée, pas indurée et tout à fait mobile. Les contours des os : calcanéum, cuboïde, scaphoïde, tibia et péroné, ne sont pas changés; l'articulation du pied n'est pas épaissie.

Il est impossible de supposer qu'un processus inflammatoire quelconque, provenant de la plaie plantaire, s'étendit dans le tissu sous-cutané ou dans le périoste vers l'artère dorsale du pied.

Le pannicule est peu développé sur tout le corps. L'œdème manque à l'exception du dos du pied en avant de la ligne de Chopart, où la pression du doigt ne laisse qu'un enfoncement insignifiant.

On sent les ganglions inguinaux du côté droit indurés et tuméfiés; dans les autres parties, on ne remarque pas leur tuméfaction.

Le volume de l'extrémité inférieure droite est amoindri. La fesse droite est distinctement aplatie. Mais la partie antérieure du pied droit est plus grosse que celle du pied gauche.

	Extrémité inférieure droite.	Extrémité inférieure gauche.
Circonférence passant par la crête iliaque et le périnée.	69 cent.	77 cent.
Circonférence à la hauteur du pli de la fesse.	47 —	50 —
Circonférence du genou	38 —	38 —
Circonférence de la jambe à 8 cm. au-dessus de la tubérosité tibiale.	31 —	33 —
Circonférence du pied à la hauteur de la ligne de Chopart.	27 —	26 —

Le tonus du système musculaire garde son caractère normal, à l'exception des muscles de l'extrémité inférieure droite innervés par le nerf sciatique qui sont flasques au toucher. Toutes les articulations, y compris les petites jointures de l'extrémité droite, sont tout à fait normales.

Les mouvements volontaires gardent leur caractère normal, à l'exception des mouvements régis par le sciatique droit. Les muscles innervés par ce même nerf sont très parétiques. Tous les petits muscles du pied et quelques-uns de la jambe, à savoir tous les extenseurs et fléchisseurs des orteils, sont presque complètement paralysés. La sensibilité du dos du pied entre le bord externe du pied et la ligne coupant les 3e et 4e orteils (N. suralis et N. communic. peron.), et la sensibilité sur la plante entre le bord externe du pied et la ligne, coupant les 2e, 3e orteils et la malléole interne, et toute la région du mollet (N. plantar. later., N. calcaneus, N. plantar. medial., N. cut. post. med. sural et N. peroneus communicans) présentaient une abolition complète des sensibilités tactile, thermique et musculaire. Sur les régions adjacentes à cet espace anesthésié, on observait un passage graduel à la sensibilité normale, quoique la sensibilité de la région des rameaux du nerf sciatique soit abaissée sur toute son étendue.

Le réflexe de la plante du pied droit n'existe pas. Tous les autres réflexes de la peau du pied gauche, sur le crémaster des deux côtés, les réflexes abdominaux, ceux du pharynx, sont bien prononcés. Le réflexe du tendon d'Achille, du côté droit, manque; du côté gauche il existe. Les réflexes rotuliens des deux côtés et les réflexes tendineux des extrémités supérieures sont bien prononcés.

Les fonctions de la vessie, du rectum et de l'appareil génital sont normales. Les réflexes des pupilles sont intacts.

La température du pied droit est bien au-dessous de celle du côté gauche. La température de la jambe et de la hanche du côté droit est aussi au-dessous de celle de la jambe et de la hanche du côté gauche, mais un peu supérieure à celle du pied droit.

Le pouls dans les artères fémorales, poplitées et radiales des deux côtés est plein et bien rempli. La paroi de ces vaisseaux n'est pas rigide. Les artères brachiales à la jointure du coude ne donnent pas

l'impression d'un ressort. Les artères temporales ne sont pas flexueuses. On remarque pareillement des caractères tout à fait normaux du pouls dans les artères pédieuse, tibiales antérieure et postérieure du côté gauche. *Du côté droit, l'artère pédieuse est élargie, rigide et très flexueuse. Elle donne l'impression d'un gros cordon dur. L'onde de pulsation dans toute l'étendue de cette artère n'est pas du tout appréciable. Les mêmes signes existent dans l'artère tibiale antérieure droite accessible à la palpation. Les parois de cette artère sont épaissies. Même rigidité. Le pouls de cette artère est à peine sensible. Le pouls de l'artère tibiale postérieure droite n'est pas du tout sensible au-dessus de la malléole interne.*

Le système veineux ne présente aucune déviation de l'état normal, sauf au pied droit.

Sur le dos de ce pied, on voit un réseau de veines sous-cutanées, sinueuses, élargies et très dures au toucher.

EXCITABILITÉ ÉLECTRIQUE

	Courant faradique.			*Courant voltaïque.*		
	Côtés		Caractère de la contraction du côté droit.	Côtés		Caractère de la contraction du côté droit.
	gauche	droit		gauche	droit	
Nerf sciatique. .	10,5	5,0	Très lente.	2,0	8,0	Très lente.
— tibial . . .	11,0	6,0		1,5	6,0	
— péronier. .	11,5	5,0		1,5	7,0	
— radial . . .	11,0	11,0	Brusque.	1,8	1,8	Brusque.
— cubital. . .	11,5	12,0		1,5	1,5	
— médian . .	12,0	11,8		1,0	1,0	
— obturateur.	11,0	11,0		1,0	1,5	
— crural . . .	11.0	11,0		1,5	1,5	

Courant faradique.

	Côtés		Caractère de la contraction du côté droit;
	gauche	droit	
Muscle tibial antérieur. . .	11,5	Du côté droit ne réagissent pas.	Pas de contraction.
— fléchisseur commun. .	9,0		
— extenseur commun des orteils.	11,0		
— long péronier latéral. .	11,5		
Petits muscles du pied . .	réagissent normalement		

Courant galvanique.

	Côtés		Caractère de la contraction du côté droit.
	gauche	droit	
Muscle tibial antérieur. . .	11,5	Du côté droit ne réagissent pas.	En employant une grande quantité de milliampères (10 m.a.) on pouvait percevoir une contraction très faible et lente de l'extenseur des orteils commun et profond, mais P.F.C > N.F.C
— fléchisseur commun. .	9,0		
— extenseur commun des orteils.	11,0		
— long péronier latéral .	11,5		
Petits muscles du pied . .	réagissent normalement		

L'urine ne contient ni albumine, ni sucre.

Anamnèse. — La famille du malade n'est pas chargée d'une hérédité nerveuse ou mentale. Ses parents n'ont jamais eu ni la goutte, ni hémorrhoïdes, pas de syphilis. Le malade lui même était toujours bien portant. Les derniers temps il était commis chez un marchand de blé; auparavant commis chez un fabricant d'eau-de-vie.

Jusqu'à la maladie présente, il ne peut se souvenir *d'aucune souffrance locale du pied, pas d'ulcération, ni d'enflure du même pied,* accompagnées *de douleurs* ou *de faiblesse, pas de changement dans la température ou dans la couleur du pied.*

Il usait très modérément de spiritueux; il ne fumait pas. Il nie la syphilis. Il a eu la variole dans son enfance; pas d'autre maladie. Étant marié à 30 ans, il eut 3 enfants, qui sont tous en vie.

Il attribue le commencement de la maladie présente à un refroidissement de la fesse, il y a 2 ans. Un jour il s'était endormi à un courant d'air glacé qui donnait juste *sur sa fesse* droite découverte et la cuisse adjacente (le pied et la jambe droite étaient couverts). Le lendemain même apparurent des douleurs continues et très aiguës dans les parties mentionnées, qui ne lui donnaient de repos ni le jour, ni la nuit et durèrent toute une année, en perdant quand même peu à peu leur acuité, sous l'influence de toutes sortes de remèdes : bains, onguents, vésicatoires, sangsues.

Déjà au commencement de la maladie, peut-être le second ou le troisième jour, *le pied changea d'aspect* (surtout la partie antérieure et les orteils), *enfla, devint chaud et toujours humide et d'une couleur bleu rouge.* Durant toute la première année, le malade éprouvait *une chaleur pénible* dans ce pied, qui augmentait si on le baissait, et diminuait quand on le relevait.

Effrayé de ces symptômes dans le pied, qui jusqu'alors était dans l'état normal et *n'a pas été soumis au refroidissement dans cette malheureuse nuit-là,* le patient tâcha de se rappeler s'il ne l'avait pas eu gelé ou blessé, etc., et n'arriva à rien qui pût éclaircir la cause de cette affection.

A la fin de la première année de la maladie *la sensation de chaleur* dans le pied, *en diminuant* peu à peu, *disparut* et, comme contraste de ce premier état, le pied commença à se refroidir et au toucher *devint beaucoup plus froid* que le pied gauche. Son volume resta augmenté comme auparavant et surtout dans sa partie antérieure. *Au commencement de la seconde année* (peut-être même à la fin de la première), *les veines du dos du pied* malade attirèrent son attention; elles *devinrent plus larges, plus sinueuses et gorgées de sang.*

Au milieu de cette seconde année *apparurent* dans ce même pied *des sugillations* fort douloureuses, surtout les premiers temps. Deux, trois mois avant, il commença à éprouver de singulières douleurs dans le talon. A l'examen on trouva alors une petite tache rougeâtre, dont le

patient ne pouvait pas s'expliquer la présence, n'ayant jamais porté de chaussure étroite et ayant toujours beaucoup soigné son pied malade. La place rougie se transforma très vite en escarre, qu'on enleva à l'aide d'un couteau. Au bord de la plaie causée par cette opération s'éleva peu à peu un épaississement de l'épiderme de 3 et 5 millimètres de largeur, formant les parois de cette plaie. Avec l'aide médicale elle fut presque tout à fait guérie durant les quatre mois qui précédèrent son arrivée à la clinique, mais pour des raisons ignorées la plaie prit de nouveau le même aspect.

Les souffrances ne se bornèrent pas seulement au pied. Avec les douleurs, qui le faisaient beaucoup souffrir et s'étendaient tout le long du nerf sciatique, il survint un grand amaigrissement et de la faiblesse dans toute l'extrémité affectée. Déjà à la fin de la première semaine il ne pouvait plus lever le bout du pied, le traînait à grand'peine en marchant, et préférait rester couché à cause des douleurs. Son amaigrissement diminua vers la fin de la première année, quoique la faiblesse restât la même.

Diagnostic. — Névrite du sciatique droit, dégénération des artères et des veines dans l'extrémité du membre inférieur droit.

Traitement. — Les bains voltaïques durant un mois produisirent une certaine amélioration de la sensibilité et une augmentation insignifiante des forces dans le pied; le fond de la plaie commença à se combler. Le pouls des artères du pied et de la partie inférieure de la jambe, la température du pied et les changements ci-dessus indiqués des artères et des veines restèrent les mêmes.

II

Les deux observations ci-dessus rapportées sont presque semblables. On y trouve d'un côté les lésions des nerfs, de l'autre la modification des vaisseaux.

Le rôle joué par les vaisseaux dans le tableau de la maladie s'est manifesté au commencement de la maladie :

Par le changement de couleur des parties éloignées des extrémités dans le rayon des nerfs frappés;

Par une certaine augmentation de volume de ces parties;

Par l'élévation de la température dans les mêmes régions et son abaissement plus tard;

Par l'apparition des sugillations dans ces mêmes endroits, remarquée dans les deux cas.

Plus tard apparurent des symptômes encore plus mani-

festes. Par l'élargissement des artères et des veines, leur sinuosité qu'on remarquait surtout dans l'artère pédieuse; l'épaississement des parois des artères et des veines, l'absence complète de pouls, ou un pouls très faible dans les membres dont les nerfs étaient malades.

Enfin, l'*examen histologique* (dans un cas) constata l'épaississement de la paroi du vaisseau et l'hyperémie des *vasa vasorum*, l'accroissement de la tunique interne, le rétrécissement de la lumière et la sugillation dans le tissu de la région donnée, sans qu'on ait pu en trouver l'origine.

La *lésion des nerfs périphériques* chez ces malades offrait les caractères de la névrite. En faveur de quoi parlaient les symptômes suivants :

L'abaissement de la motricité, la diminution de la force grossière, la parésie et la paralysie complète de quelques groupes musculaires dans le domaine des nerfs malades;

Les troubles de sensibilité;

La disparition complète des réflexes dans les mêmes régions;

Les modifications de l'excitabilité faradique et voltaïque des nerfs et muscles, exprimées par la perversion, l'abaissement et la presque totale disparition de la réaction électrique.

Le diagnostic clinique de névrite a pu être confirmé dans l'un de ces cas par une constatation histologique.

Ainsi, dans nos cas, d'un côté il y avait une névrite, limitée au sciatique seul, ou diffuse, multiple; d'un autre, l'altération des vaisseaux dans le territoire de ces nerfs malades, exprimée par une série de lésions jusqu'à l'endartérite inclusivement.

La coexistence des névrites et des modifications des artères suscitait toute une série de questions sur la relation mutuelle de ces troubles chez nos malades, et la possibilité d'un rapport de cause à effet entre les uns et les autres.

a) Premièrement, la lésion des nerfs a pu provenir de l'affection primitive des vaisseaux.

b) Secondement, la dégénérescence des vaisseaux, apparue plus tôt, pouvait coïncider avec l'altération des nerfs seule-

ment par hasard, sans en dépendre et sans exercer aucune influence sur son origine.

c) Troisièmement, la dégénérescence des vaisseaux pouvait survenir comme suite de l'altération des nerfs.

A. En ce qui concerne la première question, à savoir que *l'affection des nerfs a pu être provoquée par la dégénérescence des vaisseaux* du territoire correspondant, il était indispensable de la résoudre, d'autant plus que plusieurs auteurs (Panas, Winivarter, Joffroy et Achard, Zöge Mantteufel, Nikolsky, Lavrentieff, Dutil et Lamy, Goldflamm, Weiss, Muravieff, Giovanni[1], Schlesinger) ont constaté une lésion des nerfs dans les extrémités où les artères étaient dégénérées jusqu'à l'oblitération entière de la lumière.

Cliniquement cette forme de troubles s'est manifestée, d'après les auteurs, par l'abaissement de la température de la partie correspondante, par l'apparition des places nécrotiques, par de fortes douleurs dans la même région, par la diminution de la force musculaire dans la partie affectée et par la modification dans la réaction électrique des nerfs.

Anatomiquement, à l'analyse de ces cas au microscope, on trouva des altérations considérables dans les troncs des nerfs. Le tissu conjonctif des nerfs fut trouvé très épaissi extérieurement et intérieurement. Le diamètre du nerf, par suite, était agrandi. Les faisceaux de tubes nerveux, composant les troncs des nerfs étaient très écartés et ces tubes, en même temps, très comprimés. Leur nombre, dans certains cas, était diminué. La gaine de myéline, sur quelques-uns d'entre eux, n'était qu'amincie, chez les autres, en voie de désagrégation.

Prouver que l'affection des nerfs ne provenait pas de la dégénération primitive des vaisseaux, était facile en comparant le tableau clinique chez nos patients avec celui de la dégénération des vaisseaux. La ressemblance ou une grande différence entre ces deux tableaux donnerait la possibilité d'admettre ou d'exclure l'altération primaire des vaisseaux comme la cause de la névrite dans nos cas.

1. Giovanni, *Centralb. f. med. Wissenschaft*, 1886.

Mais comme, cliniquement, l'affection des nerfs, causée par la dégénérescence primitive des vaisseaux, est décrite par les auteurs très sommairement, et comme d'autre part il y a aussi des observations montrant que les nerfs dans les conditions analogues, malgré la dégénérescence complète des vaisseaux, gardaient leurs qualités normales cliniquement (Erb) autant que pathologiquement (Wolkowitsch, Fabre, Pitres et Vaillard, Marinesco, Erb), il nous fut nécessaire d'éclaircir quelques détails, par nos propres observations.

Dans ce but on soumit à l'observation clinique 8 malades (6 étaient de la clinique du professeur J. A. Ssikorsky, 2 du service du professeur agrégé N.M. Wolkowitsch), qui, appartenant à différentes classes, races, professions, âgés de 26 à 52 ans, avaient tous la même affection. Ils avaient l'artère fémorale ou ses grandes branches (tibiale antérieure et postérieure et pédieuse) tout à fait dégénérées, sur une extrémité inférieure (chez 7 malades) ou sur les deux (chez un), mais d'un côté plus que de l'autre.

La durée du processus chez ces sujets était différente. Dans les cas les plus récents, d'après les renseignements anamnestiques, elle allait jusqu'à 1 an 1/2; dans les cas anciens, jusqu'à 7 ans.

Comme les malades ne mentionnaient, parmi les premiers symptômes de leur maladie, ni faiblesse, ni douleurs dans l'extrémité atteinte, on pouvait croire avec beaucoup de certitude que les altérations des nerfs n'existaient point au commencement de la maladie.

Les symptômes de l'affection du vaisseau chez ces malades se manifestaient par l'abaissement de la température du pied et de la jambe de l'extrémité atteinte, par une disparition complète du pouls dans les artères pédieuse, tibiale antérieure et postérieure et par la gangrène sèche d'une petite partie du gros orteil, mais quelquefois aussi même des régions du pied adjacentes.

L'examen des nerfs dans les extrémités affectées chez les malades donna les résultats suivants :

La force motrice de l'extrémité dont les vaisseaux étaient dégénérés était absolument normale ou n'était abaissée que

dans les muscles adjacents immédiatement à la gangrène (ces derniers muscles étaient en même temps privés de l'afflux normal du sang). Dans tous les autres muscles les mouvements volontaires gardaient leur caractère normal, et surtout quand les douleurs étaient assoupies d'une manière ou d'une autre.

La sensibilité totale dans l'extrémité malade se montrait abaissée seulement sur les points où la peau était gangrenée; dans les autres parties de cette extrémité et même dans la région adjacente à la gangrène, la sensibilité n'était point abaissée, mais au contraire on y remarquait l'hyperesthésie.

Les réflexes de la peau et les réflexes tendineux dans l'extrémité qui présentait la dégénérescence primitive des vaisseaux se montraient pour la plupart très accusés, plus rarement ils étaient égaux à ceux de l'extrémité non affectée.

La réaction du courant faradique dans les cas peu anciens (d'après l'anamnèse, de 1 an 1/2 à 2 ans) ne s'éloignait de l'état normal ni par la force du courant, nécessaire à la contraction du muscle, ni par le caractère de cette dernière.

Dans les cas plus anciens, la réaction du courant induit se montrait un peu abaissée (de 1 à 2 centimètres) (appareil Dubois-Reymond), mais le caractère de réduction restait normal (une contraction brusque) et ce n'est que dans les muscles adjacents immédiatement à la gangrène, que les contractions, mais seulement dans quelques cas, étaient lentes.

La réaction du courant voltaïque, dans les cas d'altérations peu anciennes (1 an 1/2 à 2 ans), gardait son caractère normal et dans les cas d'une plus longue durée elle était un peu abaissée (de 1 à 1 1/2 milliampères) mais le caractère même de la contraction restait normal (N. F. C. > P. F. C).

Le traitement des plaies gangreneuses resta sans aucun succès chez tous ces 8 malades. L'amputation de la jambe, faite chez les 5 malades, confirma parfaitement la supposition sur le degré de la dégénération des vaisseaux. Leurs parois étaient très épaissies; leur lumière très rétrécie, et même tout à fait oblitérée.

A l'examen microscopique (pl. V, fig. 3) les troncs des nerfs

de ces parties amputées dans les endroits les plus éloignés, notamment sur le pied, présentaient les modifications suivantes : leur tissu conjonctif intra-fasciculaire était très augmenté (pl. V, fig. 3 *b.*), la trame épaissie du faisceau primitif du nerf écartait fortement les tubes nerveux qui s'y trouvaient inclus. Les *vasa nervorum* pour la plupart étaient oblitérés. Par endroits de gros noyaux nouvellement formés pénétraient le tissu conjonctif du tronc nerveux. L'infiltration des faisceaux primitifs du nerf par ces cellules est pourtant presque nulle. Les gaines de myéline sont très comprimées de tous côtés, très amincies, mais plus ou moins conservées, même à la limite de la gangrène.

Comme chez ces 8 malades, soit d'après l'anamnèse, soit dans l'état actuel, il n'existait point de circonstances nuisibles qui auraient pu produire l'affection du système nerveux et comme tous les autres nerfs périphériques dans le territoire *des vaisseaux non affectés* cliniquement étaient tout à fait normaux, on pouvait admettre avec certitude que les altérations des nerfs de l'extrémité, ayant des vaisseaux malades, ne pouvaient provenir que de la dégénération des artères qui les nourrissaient.

Comme, après examen fait sur nos deux patients, on trouva d'un côté l'altération des voies sanguines bien prononcée, le rétrécissement de la lumière, l'épaississement des parois, l'absence de pouls, l'abaissement de température des extrémités malades, la gangrène locale des orteils (chez L...) et de la plante du pied (chez T...) et que, de l'autre, il existait des symptômes de lésions des nerfs, il fut bien naturel de supposer que l'altération des vaisseaux (près de 11 ans chez L... et près de 2 ans chez T...) pouvait produire *la névrite d'origine vasculaire*, d'autant plus que l'anamnèse montrait très clairement que la maladie datait depuis de longues années.

Après avoir comparé les données du tableau clinique dans nos deux cas de névrite avec celles des huit patients[1]

1. Pour les détails voir M. Lapinsky, Zur Frage der Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Degeneration des Gefässystems der Extremitäten (*Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, Bd. 13, p. 468).

	L. ET T.	LES 8 CAS DE DÉGÉNÉRESCENCE PRIMITIVE DES VAISSEAUX.
SPHÈRE MOTRICE	La force grossière est abaissée non seulement dans les muscles près de la gangrène, mais aussi dans les endroits éloignés de cette dernière; on remarque en général l'affaiblissement des muscles innervés par les nerfs malades.	La force grossière est abaissée seulement dans les muscles adjacents à la gangrène et en même temps exclusivement dans les muscles où l'afflux du sang était diminuée.
SPHÈRE SENSIBLE	La sensibilité est abaissée dans le domaine des nerfs affectés.	La sensibilité est abaissée seulement dans les endroits de la peau gangrenés; on remarque même l'hypéresthésie dans les régions adjacentes et en général dans toute l'extrémité atteinte.
RÉFLEXES CUTANÉS et TENDINEUX	Les réflexes de la peau et des tendons dans le territoire des nerfs affectés manquent entièrement ou sont très lents.	Les réflexes de la peau et des tendons très accusés dans l'extrémité atteinte; beaucoup plus rarement ils sont normaux.
RÉACTION ÉLECTRIQUE	Le caractère de la contraction des muscles, sous l'influence du courant électrique excitant des nerfs malades ou des muscles dirigés par ces nerfs, répondait à la réaction de dégénérescence. Cela se manifestait surtout dans les muscles du pied et de la jambe dont quelques rameaux nerveux et quelques muscles n'étaient pas du tout excitables.	Le caractère de contraction, dans les mêmes conditions, était normal, aussi bien dans les cas récents de dégénérescence que dans ceux de plus longue durée; la lenteur de la contraction se montra seulement dans les muscles adjacents à la gangrène sèche. L'excitabilité des nerfs et des muscles par le courant électrique dans les cas récents gardait son caractère normal et dans les cas invétérés elle était un peu abaissée.
TRAITEMENT	Le courant voltaïque favorise la cicatrisation de la plaie gangerneuse.	Le courant voltaïque n'a aucune influence sur la cicatrisation des plaies gangreneuses chez ces patients.
TABLEAU ANATOMO-PATHOLOGIQUE	Il n'existe point de tuméfaction du tissu conjonctif intrafasciculaire; on ne remarque pas non plus d'épaississement de sa trame.	Le tissu conjonctif intra-fasciculaire est très tuméfié, sa trame est très épaissie et écarte les tubes nerveux l'un de l'autre.
	Le faisceau nerveux primitif présente une agglomération de noyaux ronds et fusiformes.	On ne remarque pas du tout ou seulement en très petite quantité les noyaux de cellules pénétrant les faisceaux nerveux primitifs.
	Les tubes nerveux ne présentent pas de gaine de myéline.	La gaine de myéline existe quoique très amincie.
	Le tableau de l'affection répond parfaitement à celui de la névrite parenchymateuse.	Le tableau de l'affection présente un épaississement scléreux du tissu conjonctif interstitiel avec compression des gaines de myéline.

où existait la dégénérescence primaire des vaisseaux, on a vu une grande différence.

Ainsi la comparaison des symptômes cliniques et des lésions dans ces deux séries de cas montrait que la dégénérescence des troncs des nerfs, produite par l'affection primitive des vaisseaux, offrait un tableau très peu ressemblant à celui de la névrite chez nos deux patients.

Si l'affection des vaisseaux chez L... et T... avait été primitive et avait pu provoquer la dégénérescence des nerfs, alors, contrairement à tout ce qui était décrit à propos de leurs maladies, il existerait de l'hypéresthésie au lieu d'anesthésie ; on ne remarquerait pas de diminution et d'abolition des réflexes, au contraire ceux-ci seraient ou exagérés ou normaux ; la réaction électrique serait abaissée modérément ou resterait sans changement et en tout cas n'offrirait pas le caractère de dégénérescence.

A l'examen microscopique on aurait trouvé chez L... une tuméfaction du tissu conjonctif intrafasciculaire sans augmentation de noyaux.

Une telle série des symptômes négatifs pouvait amener à conclure que l'affection des nerfs chez L... et T... ne dépendait pas de la dégénérescence des vaisseaux.

B. Passons maintenant à notre seconde question : *les altérations des vaisseaux préexistant dans ces cas à la névrite et ayant leur étiologie propre ne pouvaient-elles pas coïncider seulement d'une façon fortuite avec les névrites sans dépendre aucunement de celle-ci dans leur origine?* Pour la résoudre il fallait se demander premièrement si ces conditions étiologiques, capables de provoquer la dégénérescence des vaisseaux, existaient en réalité avant l'apparition des névrites, et secondement s'il n'y avait pas déjà des symptômes de leur dégénérescence avant même l'apparition des névrites?

Pour pouvoir répondre à la première partie de cette question relativement à l'*étiologie indépendante*, chaque malade fut interrogé et examiné sous ce rapport, mais les recherches ne donnèrent aucun résultat.

Les altérations des vaisseaux dans nos cas ne portaient pas le caractère *congénital :* elles s'étaient développées depuis peu de temps.

On ne trouva pas non plus d'indices *d'hérédité.*

La supposition que l'altération des vaisseaux était constituée avant l'apparition de la névrite ne rencontra pas non plus de confirmation.

Aucun sujet n'avait jamais souffert de maladies des jointures, de diabète, de goutte, de néphrite. Aucun n'a présenté des signes d'empoisonnement par le tabac, l'alcool, le seigle ergoté ou le plomb. Aucun ne s'était surmené. Aucun n'avait eu de grandes émotions. Aucun n'avait un âge avancé.

Dans l'anamnèse de nos malades, il se trouvait des commémoratifs de maladies infectieuses, mais il s'était passé beaucoup de temps depuis lors — quelques dizaines d'années — de façon qu'il était tout à fait permis d'exclure leur influence étiologique sur l'altération des vaisseaux dans nos cas.

Aucun de nos malades n'a eu ni phtisie, ni syphilis, ni d'autres maladies générales qui auraient pu avoir une influence pathogénique sur les vaisseaux.

En ce qui concerne des causes locales on pouvait exclure en pleine certitude l'influence locale des températures très hautes ou très basses, d'agents mécaniques et chimiques, le voisinage de néoplasies malignes, de proliférations granuleuses, des suppurations en foyer et d'autres processus locaux.

C'étaient les plaies gangreneuses de L... et T... qui attiraient surtout l'attention sous ce rapport. Cependant la supposition que le processus gangreneux chez ces deux malades pouvait provoquer l'altération de leurs vaisseaux était inadmissible, à cause de la très grande distance entre les foyers malades et les vaisseaux dégénérés. T... avait la plaie sur la plante du pied; la zone de réaction inflammatoire avait la largeur de 1 à 1/2 cm. Mais c'étaient justement les artères pédieuse et tibiale antérieure, situées loin de la plaie et le plexus veineux dorsal qui étaient affectés. L... avait

des plaies gangreneuses sur les orteils d'un pied seulement tandis que la dégénérescence des vaisseaux existait aux deux mains et aux deux pieds.

On trouva au microscope, chez le même malade, une grande altération des parois vasculaires avec l'oblitération de la lumière dans un fragment de tissu pris non sur le pied mais sur la main, n'ayant aucun signe de gangrène.

Pour ce qui concerne le second point, *sur l'existence de symptômes de dégénérescence des vaisseaux bien avant le commencement de la névrite*, il n'y avait également pas de données qui permissent de le constater.

Par l'interrogatoire systématique des malades, on ne trouva rien qui pût prouver la préexistence des altérations locales des voies sanguines. Aucun des sujets ne se souvenait ni de modifications de la température des extrémités *avant l'apparition de la névrite*, ni de leur enflure, ni de changement dans leur couleur, ni d'apparition de quelques affections trophiques, etc.

Ainsi, on ne pouvait trouver ni dans l'anamnèse, ni dans le tableau clinique aucun fondement pour l'hypothèse que l'altération des vaisseaux précédât le commencement de la névrite ou présentât par ses causes rien de commun avec elle.

C. Il nous reste encore la troisième question concernant le rapport des nerfs malades avec les vaisseaux dans nos cas, c'est-à-dire *l'altération primitive des nerfs ne provoque-t-elle pas l'altération des vaisseaux?* Pour la résoudre il est toute une série de données, tirées du tableau clinique et précisément dans le sens positif.

En général, à l'appui de cette influence des nerfs sur les vaisseaux, venait dans nos cas ce qui suit :

a) Les modifications successives dans l'état des vaisseaux, se déclarant dès que la lésion des nerfs se manifesta;

b) L'endroit sur lequel elle se déclara.

a) Au point de vue clinique il est clair dans nos cas que

les vaisseaux jouaient un rôle dans le tableau des troubles nerveux.

Chez L..., qui avait la névrite dans toutes les extrémités, ces troubles survenaient [d'après l'anamnèse et l'état actuel], par la rougeur de la peau des deux pieds et des deux mains, par la température élevée de ces parties, par l'apparition d'un certain gonflement de ceux-ci et par des sugillations dans les mêmes régions.

On observait les mêmes symptômes chez T..., mais avec cette différence, qu'ils n'existaient que dans un seul pied et justement dans l'extrémité où le nerf sciatique était malade.

Cette participation des vaisseaux dans le tableau des troubles nerveux apparut pourtant non comme primitive, mais seulement consécutive.

Par exemple : Le gonflement, la température locale élevée et le changement de couleur se montrèrent seulement après l'apparition de la lésion des nerfs. Chez T..., ces symptômes se développèrent durant les 2-3 premiers jours du début de la lésion du nerf. L... ne pouvait fixer au juste le temps de l'apparition de ces symptômes locaux, mais il assurait que les premiers signes de la maladie consistaient en faiblesse et douleurs (les symptômes de névrites) ; ce n'est que plus tard qu'il s'y ajouta le sentiment de chaleur dans les parties périphériques et d'autres symptômes de participation des vaisseaux dans le tableau de la maladie.

Les sugillations dans nos cas apparurent beaucoup plus tard : plusieurs mois après le commencement des altérations des nerfs.

Pareillement les symptômes cliniques de la dégénérescence de la paroi des vaisseaux n'ont été diagnostiqués que longtemps après l'apparition de la névrite.

Le malade T... se refroidit une seule fesse. Comme suite, immédiatement après survinrent la faiblesse et les douleurs dans l'extrémité inférieure, ce qui répondait au tableau de la névrite.

Les symptômes de dégénérescence de la paroi des vaisseaux et l'oblitération de la lumière ne furent remarqués que vers la fin de la première année.

L..., déjà au commencement de la maladie, sentait les paresthésies, les douleurs et faiblesses dans toutes les extrémités, ce qui pouvait indiquer la dégénérescence des nerfs. La gangrène des orteils, causée par la dégénérescence de la paroi des vaisseaux, ne se déclara que cinq ans plus tard.

b) Le siège des altérations vasculaires coïncidait parfaitement avec la distribution des nerfs malades.

Le gonflement, le changement de couleur des téguments, l'élévation et plus tard l'abaissement de température, n'étaient limités que par l'extrémité malade ou par le rayon d'action des nerfs affectés.

Les sugillations se déclarèrent seulement dans la région des nerfs malades.

Cette coïncidence attirait l'attention surtout chez T... chez qui tous les nerfs, à l'exception du nerf sciatique et seulement sur un seul pied, gardaient leur caractère normal; les sugillations apparurent de même sur ce pied, du côté du sciatique malade. De même l'épaississement des parois des vaisseaux et l'oblitération de la lumière se développèrent chez ce dernier patient seulement dans le rayon du nerf malade. Tous les autres vaisseaux coïncidant avec les nerfs normaux gardaient leur caractère normal.

Chez L... on remarqua que les nerfs dans les extrémités gauches étaient plus affectés que ceux du côté droit. Jugeant d'après les gangrènes locales qui se développèrent seulement sur le pied gauche et d'après le pouls, moins sensible de ce côté-là, on pouvait être sûr que les vaisseaux de cette extrémité étaient dégénérés plus que ceux de l'autre côté.

Ainsi revenant encore une fois à nos trois questions sur les rapports réciproques des vaisseaux et des nerfs malades dans nos cas, nous vîmes ce qui suit :

L'affection des nerfs n'était point causée par la dégénérescence des vaisseaux.

Il n'existait pas de causes indépendantes, qui auraient pu créer la dégénérescence des vaisseaux de l'organisme avant l'apparition de la névrite.

Il n'y avait aucune donnée dans nos cas pour supposer

que les vaisseaux fussent déjà affectés avant l'apparition de la névrite. Mais l'examen de ces cas, montrant que les premiers symptômes de l'altération des vaisseaux se déclarèrent tout de suite après le commencement de la névrite et exceptionnellement dans le rayon des nerfs affectés, amena à la conclusion que l'affection des nerfs chez nos patients a provoqué l'altération des vaisseaux adjacents.

Ainsi on voit que l'affection des vaisseaux dans nos cas était une affection acquise.

Elle survint seulement dans le rayon des nerfs affectés par la névrite et se développa seulement après l'apparition de cette dernière. Elle dura aussi longtemps qu'exista la névrite.

Il paraît impossible de nier l'influence pathogénique de la névrite sur l'affection des vaisseaux dans les cas rapportés ci-dessus, mais si l'on se demande quel est le rôle de ces nerfs malades, dans l'affection des vaisseaux, on ne peut donner de réponse précise.

Ordinairement de telles affections portent le nom de troubles trophiques. Ce nom, que nous tenons aussi à adopter ici, doit avoir un sens complexe.

Outre la dégénérescence probable des cellules de la paroi vasculaire — comme suite de la dégénérescence des nerfs — le résultat de l'affection des nerfs périphériques peut se manifester sur cette même paroi vasculaire encore dans une autre direction.

Premièrement (et ce fait est bien noté dans nos cas), *l'affection des nerfs était suivie de paralysie de la paroi vasculaire. Les voies sanguines devinrent* par suite *plus larges* et non seulement dans leur longueur, mais aussi dans leur largeur, d'où la *dilatation* et la *flexuosité des artères et des veines.*

Secondement, le changement de la forme des vaisseaux devait exercer une influence sur les conditions de la circulation du sang, c'est-à-dire sur sa vitesse, et sur son rapport avec les parois vasculaires.

La vitesse locale de circulation du sang dans les vaisseaux, ainsi que *la pression intra-vasculaire locale devaient être hangées.*

La flexuosité des vaisseaux présentait de grands obstacles à la circulation du sang, en même temps que la paralysie locale de la paroi vasculaire arrivant au point que la contraction du vaisseau était trop faible ou impossible, favorisait la stagnation ou pour mieux dire le ralentissement du sang, ce qui se manifesta par une nuance bleuâtre des mains et des pieds chez nos malades.

La pression locale intra-vasculaire dans les mains et les pieds devait s'élever.

Premièrement, parce que, en raison de l'élargissement des vaisseaux, la quantité du sang qui exerce cette pression augmente très sensiblement. Secondement, parce que les vaisseaux mentionnés se trouvent au-dessous d'autres parties du corps. En ce qui concerne les vaisseaux des pieds et des mains — chaque fois que la position du corps devient verticale — ils doivent supporter l'augmentation de la pression d'une colonne de sang, égale à la hauteur du corps (pour les pieds) ou à sa moitié (pour les mains). Tant que les parois du vaisseau n'étaient pas paralysées, ces augmentations de la pression intra-vasculaire, c'est-à-dire d'afflux du sang, rencontraient une assez forte résistance dans la paroi. *Cette dernière étant paralysée, l'augmentation locale de la masse du sang*, chaque fois qu'on changeait la position du corps d'horizontale en verticale, *ne rencontrant pas de résistance dans les parois paralysées du vaisseau, rendait la pression intra-vasculaire locale très grande.*

Mais *l'élargissement* de la lumière du vaisseau, *le ralentissement* de la circulation du sang dans ce dernier et *l'élévation de la pression intra-vasculaire* constituent cette même triade pathognomonique pour les maladies des vaisseaux, qui est constatée par les travaux de Thoma, Huchard, Roy et Adamy, Lannois, Virchow, Bäumler, Sack, Rokitansky, Epstein, Cohnheim, Dittrich, Senhous-Kirkes, Traube, Ewald, Zöge-Manteufel.

Les symptômes cliniques de nos malades (l'élargissement local des vaisseaux, l'élévation locale de la température, la nuance hypérémique des parties malades et un certain agrandissement de leur volume) permettent de conclure que *cette*

triade durait chez eux depuis un an et même plus peut-être. Elle devait avoir d'autant plus d'importance et de signification pathogénique dans la dégénérescence des vaisseaux de nos cas.

Ainsi, dans nos deux cas d'une affection des vaisseaux pour laquelle la meilleure dénomination est celle d'affection névropathique, interviennent les mêmes facteurs que dans les autres cas d'affection des vaisseaux d'origine différente.

Le rôle des nerfs dans nos cas consiste, premièrement, en ce que les cellules de la paroi vasculaire, sous l'influence de la dégénérescence des nerfs qui y aboutissent, peuvent subir une modification de leur nutrition; secondement, en ce que, par suite de l'affection des nerfs, le tonus de la paroi vasculaire disparaît, la circulation du sang dans les vaisseaux se ralentit et la pression locale intra-vasculaire devient très élevée.

L'ensemble de toutes ces conditions, qui sont reconnues comme les facteurs des affections vasculaires, doit être la cause de l'altération des vaisseaux chez nos deux malades.

BIBLIOGRAPHIE

Babes, Polynévrites dans la convalescence de la dothiénentérie (*Neurol. Centralbl.*, 1894).

Babinsky, Des névrites, *in Traité de médecine*, t. VI.

Bæumler, Behandlung der Bluthgefässkrankheiten (*Pendzolt. Sammlung*, Bd III, p. 64, 65, 75).

Boervet, Gangrène spontanée (*Neurol. Centralbl.*, 1895).

Cornelius, Multiplex Neuritis (*Neurol. Centralbl.*, 1888).

Dutil et Lamy, Contribution à l'étude de l'artérite (*Sem. méd.*, 1893).

Epstein, Ueber die Struktur normaler und ectatischer Venen (*Virchow's Arch.*, Bd 108).

Erb, Ueber intermittirendes Hinken (*Zeitschr. f. Nervenkeilkunde*, Bd XIII).

Ewald, Veränderungen der Gefässe bei Morbus Brighti (*Virchow's Archiv.*, p. 482, 1878).

Frænkel, Neurotische Angiosclerose (*Wien. klin. Wochenschr.*, 1896).

Fuchs, Ein Fall von multiplex Neuritis (*Zeitschr. für Nervenheilkunde*, Bd IV).

FABRE, *Gaz. des hôp.*, 1884.

GIOVANNI, Pathogénie de l'endartérite : *a*) Westphalen, p. 84; *b*) Huchard, p. 151; *c*) Martin, *Revue de méd.*, 1885.

GOLDFLAMM, Claudication und Arteriitis der Beine (*Deut. med. Woch.*, 1895, p. 589).

HUCHARD, *Maladies des vaisseaux*, 1894, p. 47, 50, 147, 149, 152.

JOFFROY et ACHARD, Névrite périphérique d'origine vasculaire (*Arch. de méd. expérim.*, 1889).

LANCEREAUX, Des trophonévroses nécrosiques ou gangrène névropathique (*Sem. méd.*, 1894).

LANNOIS, Causes et conséquences de l'exagération de la tension artérielle (*Rev. de méd.*, p. 35, 1884).

MARINESCO, Sur l'angiomyopathie (*Sem. méd.*, 1896, n° 9-15).

MOLTSCHANOFF, Ueber die Erkrankung der venosen Apparates (*Zeitsch. f. Nervenheilk.*, Bd XII).

MOROSOFF, Limites des tentatives chirurgicales pendant l'endoartérite oblitérante chronique (*Travaux du V° Congrès à la mémoire de Pirogoff*).

MOURAWIEFF, Sclérose des troncs nerveux (*Medicinskoje Obosrenie*, 1895).

NICOLSKY et LAVRENTSIEW, Gangrène spontanée (*Medicinskoje Obosrenie*, 1892).

ŒTTINGER, Maladies des vaisseaux, *in Traité de médecine*, t. V.

POTAIN, Varices après la sciatique (*Gaz. des hôp.*, 1883).

PANAS, Gangrène sèche spontanée du pied gauche (*Sem. méd.*, 1894, p. 265).

ROY et ADAMY, cité d'après Huchard, p. 39.

ROKITANSKY, *Lehrbuch der pathol. Anatomie*, 1856, p. 363, 366, 368.

SCHLESINGER, Durch Gefässerkrankûng bedingte Neuritis (*Neurol. Centralbl.*, 1895).

SACK, *Ueber Phlebosclerose*, Dorpat, 1887, p. 44, 45, 51, 67.

SENHOUSE-KIRKES, cité d'après Traube, p. 45.

SPIJARNY, Endoartérite par l'affection du nerf sciatique (*Travaux du V° Congrès*, à la mémoire de Pirogoff, p. 111).

THOMA, Zur Kenntniss der Ciculationsstörung in den Nieren (*Virchow's Arch.*, Bd 71, p. 246, 248).

THOMA, Die Rückwirkung des Verschlusses der Nabelarterien (*Virchow's Arch.*, Bd 93).

THOMA, Ueber compensatorische Endarteritis (*Virchow's Arch.*, Bd 112).

THOMA, Verhalten der Arterien in Amputationsstümpfen (*Virchow's Arch.*, 1895).

THOMA, Ueber das Verhalten der Arterien bei Supraorbitalneuralgie (*Arch. für klinische Medicin*, 1888, Bd 43).

THOMA, Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterien von mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes (*Virchow's Arch.*, Bd 104, p. 213; 105, p. 14).

THOMA, Ueber Gefäss- und Bindegewebsneubildung in der Arterienwände (*Ziegler's Beiträge*, 1891, Bd IX, p. 15, 433, 438).

TRAUBE, *Gesammte Abhandlungen*, Bd III, p. 45, 164 et 451.

VIRCHOW, *Gesammte Abhandlungen*, Francfurt, 1856, p. 506, 508.

WALSHAM, Obliterative Arteritis (*the Lancet*, 1888).

WESTPHALEN, *Bau einiger Arterien*, Dorpat, 1886, p. 83, 97).

ZOEGE-MANTEUFEL, Ueber angiosclerotische Gangrän (*Arch. für klin., Chirurgie*, Bd 72, 1891).

VAILLARD et PITRES, Contribution à l'étude des gangrènes massives d'origine névritique (3e observation) (*Arch. de phys.*, 1885).

WEISS, Untersüchüngen über die spontane Gangrän der Extremitäten (*Centralbl. f. Chirurgie*, 1895).

WINIVARTER, Eigenthümliche Endarteritis mit Gangrän (*Arch. für klin. Chirurgie*, 1878, t. XXIII).

WOLKOWITSCH, Endarteritis obliterativa... (*Chirurgitsoheskaja Lietopiss*, 1887).

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

FIG. 1.

a, coupe transversale de l'artère, dont la lumière est remplie de tissu nouvellement formé, venant de la tunique interne.

b, ses vaisseaux nutritifs.

c, noyaux du tissu qui entoure les vaisseaux nutritifs.

d, sugillation ecchymotique. Les rangs des cellules traversent sa masse; ces cellules répondent au trajet des capillaires nouvellement formés.

FIG. 2.

a, coupe oblique du nerf; son tissu périfasciculaire n'est pas changé; la gaine de myéline (teinte par l'acide osmique) n'est pas du tout visible. La coupe du nerf ne présente qu'une agglomération de noyaux fusiformes.

b, minces vaisseaux remplis de globules de sang. Leur paroi est épaissie et renferme de gros noyaux (endartérite).

FIG. 3. — Fragment de nerf pris sur le pied atteint de gangrène par suite de l'endartérite chronique oblitérante des artères poplitées et tibiales antérieure et postérieure datant de 5 années. La coupe est faite à la limite de la gangrène.

a, le tissu périfasciculaire du nerf est fort épaissi.

b, le tissu intrafasciculaire est épaissi. La prolifération de noyaux cellulaires dans sa masse n'existe pas du tout; les tubes nerveux, très comprimés et dissociés par le tissu intrafasciculaire épaissi, contiennent une gaine de myéline bien conservée.

VI

LES PEPTONES DANS L'ORGANISME

PAR

M. le Dr Edmond FIQUET

Chef des travaux biologiques à la Faculté de médecine.

I

Les produits d'hydrolyse des matières albuminoïdes, en particulier les peptones, présentent au point de vue biologique et médical un grand intérêt.

Lorsqu'on étudie cette question, on voit que d'après de nombreuses communications les peptones sont en général mal tolérées par l'estomac et que loin de favoriser la sécrétion gastrique elles la ralentissent, c'est du moins sous cette forme que Dujardin-Beaumetz résume la question dans son *Traité d'hygiène alimentaire*.

D'après les travaux d'Albertoni[1], Schmitt-Mulheim[2], Seegen[3], Fano[4], Brieger[5], Grosjean[6], Ledoux[7], Gley[8], Contejean[9], Spiro et Erlinger[10], Lebas[11], etc., ces peptones seraient toxiques en injections intraveineuses à des doses de 0,40 et 0,80 par kilogramme d'animal.

Cette toxicité en injections intraveineuses me fit penser

1. Albertoni, *Italia medica*, maggio 1880.
2. Schmitt-Mulheim, *Dubois-Reymond's Archiv*, 1880.
3. Seegen, *Archiv für die gesammte Physiologie*, 1881.
4. Fano, *Archives italiennes de biologie*, 1882.
5. Brieger, *Zeitschr. f. physiologische Chemie*, 1895.
6. Grosjean, *Mémoires de l'Académie royale de Belgique*, 1892.
7. Ledoux, *Arch. belges de biologie*.
8. Gley, *Soc. de biol. de Paris*, 1895-1896.
9. Contejean, thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1897.
10. Spiro et Erlinger, *Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1897.
11. Lebas, thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1897.

que les peptones étaient mal supportées par l'estomac parce qu'elles étaient toxiques. Mais il me paraissait douteux que des corps qui prenaient naissance directement dans l'estomac fussent toxiques et j'ai pensé qu'ils devaient cette propriété à des impuretés. Les impuretés qu'on rencontre dans les peptones artificielles sont :

1° Des produits d'hydratation moins avancée : syntonides et albumoses.

2° Des produits d'hydratation plus avancée : glucoprotéines et leucines.

3° Des produits de fermentation bactérienne : albumotoxines et ptomaïnes.

Les peptones chimiquement pures, je les ai préparées avec les précieux conseils de mon maître M. le professeur Gautier [1].

Je suis arrivé à éliminer d'un côté les matières toxiques et à isoler de l'autre les produits avec lesquels j'ai répété les expériences qui avaient été faites par mes devanciers [2].

Les résultats de mes expériences m'ont permis de pouvoir affirmer que les peptones pures ne sont nullement toxiques et que les affirmations contraires des physiologistes qui les ont étudiées tiennent à ce que leurs expériences ont été faites avec des produits imparfaitement purifiés qui étaient des mélanges. Elles se présentent, quand elles ont été convenablement séchées, sous forme de poudre amorphe jaunâtre, hygroscopique, d'odeur agréable de viande rôtie ; on n'observe jamais cette légère amertume qu'ont les peptones commerciales même les mieux préparées, amertume due à la présence de ptomaïnes. Elles sont très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool étendu, très peu solubles dans l'alcool à 95°. Elles possèdent la plupart des caractères généraux des alcaloïdes et donnent les réactions des matières albuminoïdes. Cependant elles ne précipitent pas par le sulfate d'ammoniaque en solution concentrée, ni par le perchlorure de fer, ni par le ferrocyanure de potassium en solution acétique.

1. Fiquet, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1897.
2. Fiquet, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1897.

Ces peptones, quelle que soit leur origine, pepsiques, pancréatiques ou chimiques, ne sont plus toxiques en injections intraveineuses. J'ai pu injecter dans les vaisseaux de chiens ou de lapins des doses supérieures à 8 grammes par kilogramme d'animal sans produire aucun phénomène de toxicité, ni le moindre trouble. Au contraire les jeunes animaux augmentaient de poids[1]. Pour ne citer qu'un exemple parmi les nombreuses expériences que nous avons faites, je rappellerai le suivant :

11 avril 1897.	Lapin,	poids : 1 990 grammes,
6 mai	—	— 2 490 grammes,

après avoir absorbé 23 grammes de peptone par fractions journalières.

Il semble donc que la peptone, loin d'être toxique, se conduit plutôt comme un excitant de la nutrition. Même lorsque j'ai injecté des doses très élevées aux animaux, j'ai toujours constaté dans les jours suivants un état général meilleur. Les globules du sang avaient augmenté dans la plupart des cas. Aussi cette remarque m'a conduit à rechercher quelle serait l'influence des injections de peptone sur les animaux infectés par le staphylococcus pyogenes aureus.

Je pensais que l'organisme, se trouvant dans un état de défense plus accentué, pourrait résister à l'infection. Malheureusement le résultat n'a pas été satisfaisant. Les animaux au contraire succombaient plus vite.

Les expériences d'Albertoni, Schmitt-Mulheim, Fano, Spiro et Erlinger, Ledoux, Contejean, Lebas, Gley, etc., semblaient démontrer que, outre leur toxicité, les peptones agissaient sur l'organisme en entravant la coagulation du sang.

J'ai pu démontrer par un certain nombre d'expériences que cette propriété n'était pas due à la peptone, mais aux impuretés qu'elle renferme ; les peptones pures n'entravent pas la coagulation du sang.

A quelles impuretés devons-nous attribuer ces propriétés toxiques et anticoagulantes ?

1. Fiquet, *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1897.

Est-ce aux albumoses, aux glucoprotéines, aux albumotoxines et ptomaïnes?

Les albumoses pures ne sont pas plus toxiques que les peptones, j'ai pu injecter dans la circulation des albumoses à une dose supérieure à 8 grammes par kilogramme d'animal sans produire aucun trouble.

Elles n'entravent pas non plus la coagulation du sang, mais il est nécessaire qu'elles soient chimiquement pures. Cette purification des albumoses est délicate il est assez pénible de séparer complètement les albumotoxines des albumoses.

Ce ne sont pas non plus les glucoprotéines ni les leucines qui produisent ces troubles.

J'ai préparé ces corps par l'action de la soude caustique sur l'albumine [1]. Je les ai obtenus à l'état de pureté et j'ai constaté expérimentalement qu'ils ne produisent ni d'effet toxique, ni d'incoagulabilité du sang.

Ce doivent être alors les albumotoxines et les ptomaïnes. En effet ces produits injectés à des lapins dans la veine marginale de l'oreille produisent des infarctus, des troubles fébriles et d'une façon générale tout le cortègé des symptômes décrits par les auteurs.

Dans la purification de ces peptones, j'ai isolé 2 groupes de substances : les unes, peu solubles dans l'alcool à 45°, se précipitent en même temps que des albumoses, les autres, solubles dans l'alcool à 90°, sont constituées en particulier par des bases appartenant à différentes séries, soit aux séries xanthiques et créatiniques. On trouve aussi parmi celles-ci des corps appartenant à la classe des amines et qui donnent avec le chlorure de platine, le chlorure d'étain, le chlorure d'or des combinaisons trop peu stables pour qu'on puisse les considérer comme dérivées de corps à chaîne fermée.

Ces deux groupes de substances ont des propriétés toxiques.

Le premier, celui des albumotoxines, doit surtout sa

1. Fiquet, thèse de Paris, Faculté de médecine, 1897.

toxicité à la présence de ferments. Si on stérilise par la chaleur les solutions de ces produits, cette toxicité diminue. Si on les met en contact avec de l'alcool concentré pendant un temps suffisamment long, elle peut devenir nulle.

Si maintenant nous injectons dans l'organisme des ferments préparés dans les meilleures conditions de pureté; nous allons provoquer des troubles manifestes. Hildebrand a montré que 1 décigramme de pepsine en injection intraveineuse, suffisait pour tuer 1 kilogramme d'animal.

J'ai répété ces expériences avec la trypsine, la pepsine et la diastase et j'ai pu constater que sous l'influence de doses minimes les animaux étaient pris de vomissements, de tremblements, de contractions tétaniques auxquelles la mort fait suite dans la plupart des cas.

Le sang est modifié sous l'influence de ces ferments : il devient incoalugable; j'ai répété ces expériences sur un grand nombre d'animaux, et je puis affirmer que c'est bien à des ferments qu'il faut attribuer cette propriété, sinon directement à la pepsine et à la trypsine proprement dites.

Le second groupe, celui des produits solubles dans l'alcool à 90°, renferme des bases de la classe des ptomaïnes. Ces bases ont de l'analogie avec les bases créatiniques et en général avec les amines.

S'agit-il de produits de décomposition qui ont pris naissance sous l'influence des ferments précités? Cela est possible, et peut-être ne doit-on voir que dans les ferments la cause de la présence de ces produits dans les peptones.

Nous pouvons maintenant nous rendre compte des causes :

1° De la toxicité des peptones;

2° De la propriété anticoagulante de la peptone sur le sang.

Il devient évident que ces propriétés sont dues aux ferments et aux ptomaïnes qu'elle contient.

Ces ferments en solution aqueuse, portés dans l'autoclave pendant quelques heures à la température de 150°, perdent leur pouvoir toxique : ils deviennent presque inoffensifs.

Mais, lorsqu'ils sont actifs, il suffit d'une faible dose en injection intraveineuse pour provoquer l'incoagulabilité du sang; c'est ce que j'ai observé sur un grand nombre d'animaux.

Ce sont ces ferments qui se précipitent tout d'abord sous l'influence de l'alcool lorsque je purifie les peptones, en formant avec ces peptones et albumoses de véritables combinaisons qui ne sont pas sans exemple.

Wurtz a montré qu'un ferment végétal, la papaïne, donnait avec la fibrine une combinaison définie.

M. Armand Gautier a obtenu des combinaisons de pepsine avec la série analogue à la précédente.

Il n'est donc pas douteux que les albumoses et les peptones donnent des combinaisons semblables, et c'est évidemment à ces combinaisons que l'on doit attribuer une partie des accidents observés dans l'administration des peptones en injections intraveineuses.

Il faut aussi tenir compte des produits solubles dans l'alcool à 90°. Ceux-ci sont en grande partie constitués par des corps amidés et qui présentent des analogies avec des corps qui ont été décrits par MM. Gautier et Brieger dans les produits de décomposition de la viande. Ces composés, tels que la triméthylène-diamine, méthylguanidine, dihydrocorindine, etc., lorsqu'ils sont injectés aux animaux, produisent des vomissements, de la diarrhée, des tremblements et, si la dose a été suffisante, des contractions tétaniques auxquelles font suite le coma et la mort. Certains d'entre eux, la pentaméthylènediamine et la neuridine, quoique n'étant pas toxiques à faible dose, ont cependant la propriété d'entraver les fonctions du sang en s'opposant à sa coagulation. Cette remarque nous permet d'expliquer pourquoi des peptones qui ne sont pas toxiques peuvent jouir de la propriété d'entraver la coagulation du sang, et pourquoi des peptones qui ont été portées à l'autoclave à température élevée et qui par conséquent ne contiennent plus de ferments peuvent encore provoquer cette incoagulabilité[1].

II

Après avoir établi les raisons pour lesquelles les peptones étaient mal tolérées par l'organisme, j'ai entrepris des recher-

1. Denaeyer, De Woos et Boulangier, dans un travail commun sur la

ches en vue de déterminer leur valeur nutritive. Je n'ai pas borné mon étude exclusivement à la peptone, j'ai comparé cette valeur alimentaire à celle des autres produits d'hydrolyse des matières albuminoïdes[1].

Schutzenberger a montré que dans l'action hydratante de l'eau de baryte sur l'albumine, on pouvait scinder la molécule en différents groupes, en particulier :

Albumoses,
Peptones,
Glucoprotéines.

Il m'a paru intéressant de comparer la valeur nutritive de ces différents groupes et de rechercher si les produits d'hydrolyse qui ne possédaient plus les caractères albuminoïdes avaient aussi une valeur nutritive.

Pour préparer ces derniers, j'ai eu tout d'abord recours au procédé indiqué par Schutzenberger. Mais comme je devais obtenir une grande quantité de produits pour l'alimentation des animaux, ce procédé, qui nécessite l'emploi d'un autoclave, ne convenait pas.

De plus, la présence de la baryte, dont je ne pouvais me débarrasser complètement qu'avec les plus grandes difficultés, introduisait dans le produit un élément toxique qu'il était de toute nécessité d'éliminer.

J'ai attaqué l'albumine par la soude caustique en opérant à des concentrations différentes, selon le produit que je désirais obtenir[2].

Dans une première série d'expériences, j'ai attaqué l'albumine par la soude caustique à 1 p. 100 à la pression ordinaire, et j'ai pu constater que cette concentration, qui convient très bien pour transformer les albuminoïdes en albu-

Peptonurie et la Peptonhémie, rapportent l'intoxication par les peptones à trois causes :

1° Accidents peptoniques proprement dits;
2° Accidents mécaniques;
3° Accidents dus aux fermentations bactériennes.

Lorsque ces deux dernières causes sont éliminées, ils pensent pouvoir reculer la limite de toxicité, ou plutôt d'intolérance, comme ils l'appellent, à 3 gr. 25 par kilogramme d'animal.

1. Fiquet, thèse de la Faculté de médecine de Paris.
2. Fiquet, thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1897.

moses et en peptone, était insuffisante quand on voulait provoquer une hydrolyse assez complète pour faire perdre à la molécule ses caractères de matière albuminoïde.

Mais il n'en est pas de même quand on opère avec une solution au 1/10. Après avoir porté le mélange à ébullition pendant une journée, le molécule de la matière albuminoïde est détruite, on peut isoler du résidu de la tyrosine, des glucoprotéines α et des leucines.

Il est facile ensuite de séparer ces 3 groupes : la tyrosine est insoluble dans le liquide neutralisé, les glucoprotéines α se dissolvent dans l'alcool à 95°, qui ne dissout pas les leucines, et ces corps convenablement purifiés cristallisent.

On peut donc considérer dans l'hydrolyse des matières albuminoïdes 3 groupes assez nettement définis :

Les albumoses,
Les peptones,
Les glucoprotéines.

J'ai étudié la valeur nutritive de ces différents groupes sur des rats, des cobayes, des poulets.

Parmi ces animaux, ce sont les rats qui se prêtent le mieux à ces expériences, car ils sont omnivores, tandis que les cobayes sont herbivores, et les aliments que je leur faisais ingérer provoquaient souvent des phénomènes de constipation qui faussaient mes résultats.

Afin d'opérer dans les meilleures conditions, j'ai préparé pour ces animaux une nourriture spéciale exempte de matières albuminoïdes, si ce n'est celle que je voulais étudier.

En me rapportant aux analyses qui ont été faites du grain de blé, j'ai préparé des gâteaux ayant une composition analogue dans lesquels j'ai remplacé les matières amylacées par de la fécule exempte d'albuminoïdes et de matières azotées.

Quant à la quantité des matières albuminoïdes naturelles contenues dans le blé, elle a été remplacée dans les gâteaux par les matières azotées dont je voulais étudier la valeur nutritive.

J'avais pour terme de comparaison la matière albuminoïde non hydrolysée.

C'est ainsi que lorsque j'ai étudié la valeur nutritive des produits d'hydrolyse de l'albumine d'œuf, j'ai nourri des animaux témoins avec des gâteaux dont la matière albuminoïde était l'albumine d'œuf.

Lorsque j'ai nourri des animaux avec des peptones de viande, j'ai alimenté des témoins avec des gâteaux dont la matière albuminoïde était de la viande.

Comme résultat, on peut conclure de la variation de poids qu'ont subie les animaux ainsi alimentés pendant un mois environ que les matières protéiques ayant encore des propriétés albuminoïdiques sont nutritives, mais je n'ai pu retrouver dans les albumoses et les peptones une valeur égale à celle des albuminoïdes générateurs[1].

Que ces animaux soient nourris avec des albumoses ou des peptones, leur poids sera intermédiaire entre celui d'animaux nourris exclusivement avec des hydrates de carbone, des corps gras et des sels et le poids d'animaux nourris avec des matières albuminoïdes naturelles servant à l'alimentation habituelle. Les albuminoïdes naturels sont plus nutritifs que les albumoses, les albumoses plus nutritives que les peptones.

Mais qu'arrive-t-il quand les produits d'hydrolyse ont perdu leur propriété de matière albuminoïde, lorsque l'hydratation a été assez avancée pour transformer l'albumine en glucoprotéines? Alors ces matières albuminoïdes ainsi décomposées perdent leur valeur nutritive. Les animaux nourris avec ces produits diminuent de poids à peu près dans les mêmes proportions que ceux qui n'ont reçu dans leur alimentation aucun élément azoté.

Ce fait m'a paru important car on pouvait avoir déjà fait des expériences tendant à montrer que la leucine et la tyrosine ne s'assimilaient pas dans l'organisme, mais jamais à ma connaissance on n'avait fait ingérer à des animaux une nourriture exclusivement composée comme matières azotées de substances non protéiques, celles-ci se trouvant exactement en même proportion que celles qui sont contenues

1. Fiquet, thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1897.

dans les albuminoïdes générateurs, mais dont la molécule a été disloquée par une hydrolyse prolongée.

A quoi devons-nous attribuer ces résultats? Quelle est la raison de cette valeur nutritive décroissante des albuminoïdes à mesure qu'ils subissent l'action hydrolysante de l'eau?

Il faut d'abord faire cette remarque que lorsque ces produits d'hydrolyse se décomposeront dans l'organisme pour fournir les corps protéiques destinés à sa regénération, ils donneront moins de chaleur que les albuminoïdes dont ils dérivent et par conséquent fourniront à l'organisme moins d'énergie.

Ensuite les dérivés en question ne sont pas constitués comme les générateurs, ils ne contiennent pas les mêmes éléments.

Leur composition est plus simple, nous avons l'habitude de considérer trop souvent l'azote alimentaire comme un aliment suffisant quand il est additionné d'hydrate de carbone, mais il ne faut pas perdre de vue qu'un aliment complet doit pouvoir contribuer seul à régénérer l'organisme.

Si les peptones pures contiennent toujours de l'azote assimilable, elles ne contiennent plus guère de soufre; les albumoses au contraire en contiennent une proportion très notable, aussi leur valeur alimentaire est intermédiaire, mais dans l'un et l'autre, le phosphore fait totalement défaut et si nous calculons ce que l'organisme contient de soufre et de phosphore, nous arriverons à des chiffres élevés.

Comment le phosphore et le soufre s'assimilent-ils dans l'organisme? Est-ce par l'intermédiaire des éléments salins? Ils y contribuent probablement, mais il faut tenir compte surtout du soufre et du phosphore à l'état de molécule albuminoïde.

La viande est pour une grande partie constituée par des nucléoalbumines, c'est-à-dire des corps qui sous l'action hydrolysante des alcalis, de la pepsine ou de la trypsine se dédoublent en peptones et en nucléines.

Il est évident que ces nucléines, qui sont des produits phosphorés, de véritables éthers organiques de l'acide phosphorique, jouent un rôle important dans la nutrition.

Nous retrouverons ces éléments utiles dans la viande, nous ne les avons plus dans les albumoses et les peptones.

Ces produits phosphorés et sulfurés ont une valeur nutritive réelle, les expériences que j'ai commencées me permettent déjà d'en avoir la certitude. Ils doivent cette propriété aux lécithines qui sont contenues dans la molécule. J'étudie en ce moment cette intéressante question, en particulier les lécithines végétales et les dérivés de la chlorophylle avec lesquels ces composés ont la plus grande analogie.

Quoique les peptones et les albumoses ne puissent être considérées comme des aliments suffisants, cette observation ne contredit pas la remarque que les peptones ne puissent être utilement substituées aux albuminoïdes dans les maladies des voies digestives.

Ces corps ont une valeur nutritive réelle, mais non exclusivement suffisante, ils sont facilement digérés quand ils sont purs et constituent une bonne alimentation s'ils sont associés à d'autres matières albuminoïdes qui leur fournissent les éléments qui leur manquent.

En résumé, nous voyons d'après cette étude que les peptones et les albumoses quand elles sont préparées dans de bonnes conditions de pureté ne sont point toxiques, aussi bien par voie stomacale que par injections intra-veineuses : cette toxicité est due aux albumotoxines et aux ptomaïnes.

Elles ne provoquent point l'incoagulabilité du sang en injections intra-veineuses, ni de diarrhée, ni d'irritation de l'estomac ou de l'intestin.

Leur valeur nutritive est réelle mais inférieure à celle des albuminoïdes générateurs. Il est permis d'affirmer que cette valeur décroît à mesure que la molécule se trouve disloquée, pour devenir à peu près nulle quand elle a perdu ses caractères d'albuminoïde.

Il y a donc lieu de faire cette remarque importante que le règne animal procède d'une façon tout opposée au règne végétal. Tandis que le végétal fabrique de toutes pièces des albuminoïdes au moyen des éléments, l'animal au contraire ne peut produire directement d'albuminoïdes aux dépens de ces mêmes éléments. De nombreux exemples nous le

prouvent. Pour n'en citer qu'un, je rappellerai que l'*aspergillus niger* peut fructifier aux dépens d'un milieu de culture absolument dépourvu d'albuminoïdes et n'ayant pour tout aliment que des sèls minéraux de l'acide tartrique et du sucre. Cet organisme en se développant dans la solution donne directement naissance à des matières albuminoïdes. L'animal au contraire périra si on le soumet à une alimentation semblable, il ne pourra vivre qu'à la condition expresse qu'on lui fournisse les albuminoïdes qui lui sont nécessaires pour sa régénération.

Les peptones possèdent encore les caractères des matières albuminoïdes, elles sont débarrassées des produits inutiles à la nutrition et si elles ne contiennent pas tous les éléments nécessaires qui se trouvent dans la viande, elles représentent cependant des aliments dont l'azote est assimilable et qui ont déjà subi une phase de la digestion.

Comme conséquence clinique, je pense que ces peptones pourront être utilement substituées aux albuminoïdes et les remplacer avantageusement dans les cas de dyspepsie et de lésions du tube digestif, quand les matières alimentaires ne pourront être absorbées ou transformées par l'estomac ou l'intestin. Mais l'on ne devra donner au malade que des peptones purifiées et s'assurer de leur pureté par une injection intra-veineuse de 2 grammes au moins par kilogramme d'animal chez un lapin. Dans ces conditions elles ne devront déterminer aucun phénomène de toxicité ni d'incoagulabilité du sang, ni troubler son état général.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, II, 1897-1898, par M. le professeur G. Dieulafoy.

Dans son nouveau volume de cliniques, qui contient les leçons professées à l'Hôtel-Dieu pendant l'année 1897-1898, M. Dieulafoy a abordé un certain nombre de questions concernant l'anatomie pathologique et la médecine expérimentale. C'est surtout cette partie de l'ouvrage que nous analyserons ici.

Les deux premières leçons sont consacrées à l'*exulceratio simplex* de l'estomac, lésion que l'auteur nomme ainsi pour la distinguer de l'*ulcus simplex* de Cruveilhier, dont elle n'est peut-être que le stade initial. Cette lésion apparaît le plus souvent comme une exulcération ovalaire ou elliptique, de la dimension d'une pièce de 50 centimes à une pièce de 2 francs, très superficielle, et ne dépassant pas en profondeur la tunique muqueuse. Les bords n'en sont ni indurés, ni surélevés et les parois de l'estomac conservent toute leur souplesse. Aussi l'aspect est-il totalement différent de l'ulcus. Il en résulte que l'exulcération pourrait, au premier abord, être méconnue, soit sur le vivant, pendant une intervention chirurgicale, soit sur le cadavre, à l'autopsie, si, de parti pris, on ne se mettait à sa recherche. L'exulceratio n'est pas le résultat d'un processus chronique; c'est un processus ulcéreux aigu qui, souvent, atteint l'une des artérioles volumineuses et superficielles qui rampent sous la muscularis mucosæ. L'artériole étant ouverte, il en résulte une ou plusieurs hématémèses qui, d'emblée, sont quasi foudroyantes. L'analyse des caractères de ces exulcérations montre qu'on ne peut les rapporter ni aux ulcérations tuberculeuses, ni aux ulcérations syphilitiques, ni à celles de la fièvre typhoïde, de l'alcoolisme, etc.; on ne peut trancher la question de savoir si l'exulceratio peut se transformer en ulcus véritable. A l'examen histologique, l'auteur a retrouvé les mêmes petits abcès miliaires de la muqueuse, signalés dans les observations de Lépine et Bret et de Giraudeau, et il y voit l'explication de l'évolution aiguë de la lésion. Ces abcès miliaires, en se faisant jour à la surface de la muqueuse, dans la cavité stomacale, forment des brèches, laissant la muscularis mucosæ à découvert en ces points, ce qui permet au suc gastrique d'attaquer cette membrane et les artérioles qui rampent dans sa profondeur.

Dans une leçon suivante, à propos d'un malade syphilitique, pré-

sentant des symptômes d'ulcus, M. Dieulafoy retrace l'histoire des lésions syphilitiques de l'estomac et montre qu'elles sont plus fréquentes qu'on ne serait tenté de le croire au premier abord. Enfin, l'étude des ulcérations de l'estomac est complétée par une leçon sur la perforation de l'ulcère simple de l'estomac, leçon dans laquelle les symptômes spéciaux et le diagnostic clinique de cet accident sont surtout mis en relief.

Un deuxième groupe de leçons est consacré à l'appendicite. Cette fois, l'auteur s'est attaché seulement à certains accidents particuliers de l'appendicite qu'il étudie en détail : d'abord *les accidents hépatiques consécutifs à l'appendicite*. Toute appendicite peut devenir la cause d'une infection hépatique qui se traduit par la formation d'abcès multiples disséminés dans le foie. Ces abcès transforment le foie en une sorte d'éponge purulente. M. Dieulafoy propose le nom de *foie appendiculaire* à cette variété de lésions hépatiques se traduisant par des symptômes brusques pendant la convalescence, douleur localisée, fièvre et ictère. A côté de cet ictère, symptôme de suppuration hépatique, l'auteur étudie le subictère urobilinurique apparaissant fréquemment, en même temps que l'albumine, au cours de l'appendicite. Ces symptômes, qui peuvent quelquefois disparaître immédiatement après l'intervention chirurgicale, sont des symptômes d'intoxication. Telle est la forme la plus habituelle et la plus bénigne de cette intoxication. Mais la teinte subictérique est parfois l'avertissement d'une intoxication extrêmement grave, portant sur le système nerveux et se traduisant par des symptômes à forme cérébrale, à forme bulbaire, à forme typhoïde. Enfin, examinant les rapports de l'appendicite et de la grossesse, l'auteur conclut que l'appendicite semble favorisée par la grossesse et par la formation de calculs appendiculaires, la puerpéralité exerçant sur la lithiase appendiculaire une action comparable à celle qu'elle exerce sur la lithiase biliaire.

M. Dieulafoy consacre deux leçons à la syphilis du rein. Il existe une néphrite syphilitique précoce qui apparaît dès les premiers mois de l'infection syphilitique; cette néphrite est légère ou intense; légère, elle se caractérise par de l'albumine en faible proportion, et par des œdèmes légers et fugaces; faute d'attention elle passe presque inaperçue; grave, elle survient dès les premiers mois de l'infection syphilitique, surtout vers le 2e et le 3e mois. Les symptômes principaux de cette néphrite, œdèmes et albuminurie, sont brusques dans leur apparition, l'albuminurie est d'emblée intense atteignant jusqu'à 20 grammes par litre. Les lésions dominantes de la néphrite syphilitique aiguë sont des lésions épithéliales. En opposition avec la néphrite syphilitique précoce, surtout fréquente dans les premiers mois de l'infection, il y a une syphilis rénale tertiaire, qui peut apparaître à toutes les époques, même 15, 20 et 30 ans après le chancre. Dans la syphilis tertiaire du rein, aux lésions de néphrite chronique sont parfois associées

des lésions gommeuses, scléro-gommeuses, amyloïdes, isolées ou diversement combinées. Suivant la prédominance ou l'association de ces lésions, les reins sont gros, petits, contractés, déformés, bosselés, ravineux, scléreux, atrophiés. Les lésions ne sont pas toujours uniformément réparties sur les deux reins. Enfin, la syphilis rénale fait quelquefois partie d'une véritable cachexie syphilitique; la dégénérescence amyloïde est généralisée au foie, à la rate, à l'intestin, au cœur.

Les deux dernières leçons sont consacrées à la syphilis du poumon et de la plèvre. Le syphilome pulmonaire peut revêtir les formes les plus diverses, syphilome gommeux circonscrit et syphilome infiltré broncho-pulmonaire, dilatations bronchiques, adénopathies médiastines. La pleurésie syphilitique est précoce ou tardive ; la pleurésie tardive n'est jamais isolée, elle est associée à des lésions scléreuses du poumon.

Dans ce nouveau volume, M. Dieulafoy s'est attaché encore à montrer tout le bénéfice que la clinique pouvait tirer de l'étude simultanée des symptômes et des recherches de laboratoire, les différents modes d'investigation, quels qu'ils soient, étant véritablement du domaine de la clinique. De nombreuses figures viennent ajouter à la clarté déjà si grande des démonstrations.

J. Jolly.

Untersuchungen über den Leprabacillus und über die Histologie der Lepra, avec 11 figures dans le texte et 8 planches chromolithographiques, Berlin, Karger, 1898, par **V. Babes.**

Dans cette importante monographie, l'auteur résume les nombreuses communications qu'il a faites sur la lèpre depuis 1883 et expose un certain nombre de recherches inédites.

Le bacille de Hansen constituerait avec le bacille de la tuberculose humaine et le bacille aviaire un groupe spécial qui serait très voisin de celui des streptothricés. Babes, en effet, à vu le bacille de la lèpre et celui de la tuberculose se diviser et pousser des ramifications, ce qui les rapprocherait de l'actinomycète.

En traitant des produits lépreux par la chaleur, l'auteur a obtenu un extrait glycériné de la substance qui donne au bacille de Hansen la propriété de résister à la décoloration. Cette substance présente de grandes analogies avec la nouvelle tuberculine de Koch, et comme cette dernière elle produirait des phénomènes réactionnels quand elle est injectée à des lépreux ou à des tuberculeux.

Avec la grande majorité des histologistes, et contrairement à l'opinion de Unna, Babes admet que le bacille de la lèpre est tantôt intracellulaire, tantôt extra-cellulaire.

L'épiderme sain paraît opposer une barrière infranchissable au bacille de Hansen, mais comme celui-ci cultive volontiers dans les follicules pileux, il finit par être entraîné à la surface de la peau par le seul fait de la croissance du poil.

Presque toujours, le léprome cutané est séparé de la couche profonde de l'épiderme par une mince bande de tissu dermique resté sain. Toutefois, dans la variété que Babes décrit sous le nom de léprome calleux et verruqueux (schwielige und warzige), le foyer arrive au contact de l'épiderme dont il détruit la couche profonde, et l'invasion bacillaire se poursuit insensiblement jusque dans la couche de Malpighi qui est considérablement épaissie.

Lorsque la lèpre est localisée au visage, la présence du bacille pathogène dans la sécrétion conjonctivale serait presque constante. Babes l'aurait souvent constaté dès le début dans le cul-de-sac de la conjonctive, alors qu'il faisait défaut dans le mucus nasal. Cette assertion est en contradiction avec les résultats que nous avons obtenus, M. Morax et moi.

La partie la plus originale du mémoire est celle qui est consacrée à l'étude des localisations du bacille de la lèpre dans le système nerveux central. Les recherches de Babes à ce sujet confirment celles de Soudakewitsch sur la présence des bacilles de la lèpre dans les cellules nerveuses des ganglions spinaux postérieurs et dans les ganglions du grand sympathique. Les amas bacillaires se cantonnent de préférence dans les dépôts pigmentaires des cellules nerveuses qui disparaissent peu à peu pour faire place à des vacuoles remplies de bacilles. Neuf fois sur vingt-deux autopsies, Babes a trouvé des bacilles en nombre considérable dans la moelle ; ils n'étaient pas situés comme dans le cas de Chassiotis, dans les espaces lymphatiques de la substance grise, mais ils étaient inclus dans le protoplasma des grandes cellules motrices des cornes antérieures, en particulier dans les amas pigmentaires.

Dans le chapitre de la lèpre viscérale, je signalerai surtout les localisations sur la glande mammaire, sur l'ovaire (bacille dans l'intérieur d'un follicule de Graaf) et sur le poumon.

Au travail de Babes sont annexées de fort belles planches qui facilitent l'intelligence du texte et complètent la description. La lecture de cette monographie est indispensable au médecin qui veut être au courant des recherches les plus récentes sur l'anatomie pathologique de la lèpre.

E. Jeanselme.

Le Gérant : G. Masson.

11e Année. Mars 1899. N° 2.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEUCÉMIE AIGUE

Par MM. A. GILBERT et Emile WEIL

Peu de questions ont été aussi étudiées que celle de la leucémie; il n'est presque pas de sujets qui aient provoqué à un même degré la discussion. Pourtant, malgré tant de travaux approfondis, de nombreux points de la question restent encore dans la pénombre.

Parmi ceux-ci, il faut citer d'abord la question des relations entre l'adénie de Trousseau et la leucocythémie. A-t-on le droit, en utilisant l'existence de cas de passage, de faire rentrer les diverses formes morbides dans un seul cadre, la lymphadénie, tantôt leucémique, tantôt aleucémique ? — Et, sans approfondir ce problème, existe-t-il vraiment un type qu'on puisse appeler « l'adénie », « la pseudo-leucémie des auteurs allemands», et celle-ci ne se dissocie-t-elle point, dès qu'on en essaye l'étude plus minutieuse, à la lueur des données cliniques et pathogéniques?

Si l'on a cherché d'émietter le groupe de l'adénie et d'y décrire des adénies, peut-on opérer la même fragmentation dans le bloc de la leucocythémie? Celle-ci a été tentée de même, et l'on a voulu également constituer des types spéciaux de leucémie. Virchow le premier décrivit la forme liénale, la forme médullaire, dont les formules hématologiques seraient

distinctes et les symptômes différents. Encore que l'exactitude des faits constatés demeure entière, on n'a point adopté pleinement ses interprétations, qui, en France et même en Allemagne, ne sont pas devenues classiques. En effet, si cliniquement la leucémie peut se présenter comme consécutive à une grave altération de la rate, des ganglions, d'une partie en un mot de l'appareil hématopoiétique, il est rare que l'anatomie pathologique ne vienne démontrer au médecin combien ses conclusions étaient trop exclusives.

A côté de ces problèmes, il en est un dernier encore que la clinique nous amène à poser. C'est celui qui fera le sujet de ce travail.

Généralement, la leucémie est une affection à début lent, à marche insidieuse, longtemps apyrétique. Petit à petit, les tumeurs ganglionnaires, spléniques se développent, en causant des désordres faiblesse, amaigrissement; puis les troubles augmentent, s'aggravent, qui amènent fatalement le malade à la cachexie et à la mort,

Mais à côté de cette leucémie à marche irrégulière et indéterminée, on peut observer des cas d'un aspect clinique bien spécial, que la mort interrompt au bout de quelques jours ou de quelques semaines. Leur début est brusque, leur évolution rapide s'accompagne de fièvre, souvent élevée, et malgré soi ils donnent l'impression qu'on se trouve en présence d'une maladie infectieuse. On les a groupés sous le nom de « leucémie aiguë ».

Cette épithète n'est peut-être pas très bonne, parce qu'elle fait rentrer dans le même cadre les cas à évolution chronique et ceux qui se jugent d'une façon aiguë et, dès lors, semble préjuger de leur identité de nature. Mais elle a été adoptée par la majorité des auteurs, et dans une question que la synonymie a déjà si embrouillée, il y a intérêt à ne pas créer de nouvelles désignations, d'autant que, dans l'ignorance où nous sommes encore ici de données anatomiques et pathogéniques indiscutables, toute autre appellation ne serait pas meilleure.

HISTORIQUE

Ce n'est qu'en 1889 que l'on commença à s'occuper de la question. Ebstein [1], à l'occasion d'un cas observé par lui, qui avait évolué en 4 semaines, avec de la fièvre et des hémorrhagies multiples, réunit toutes les observations de ce genre qui se trouvaient jusqu'alors éparses ; il put réunir ainsi dans son travail 17 observations de leucémie aiguë. Il en donne le résumé, et il est surprenant de voir l'uniformité, la constance d'aspect sous lesquelles s'offre l'affection.

Le plus grand nombre de ces observations sont allemandes, deux ou trois seulement appartiennent à des auteurs anglais ou américains, et l'on ne trouve que deux noms français, ceux de W. Kelsch [2] et de M. Gaucher [3].

Depuis 1889, de nombreux médecins en Allemagne rapportèrent des observations de leucémie aiguë. Citons les noms d'Obratzow [4], Hinderburg [5], Askanasy [6], Lenhartz [7], Westphal [8], Guttmann [9], Hintze [10], Eichhorst [11] (qui reproche même à Ebstein d'avoir oublié dans sa bibliographie trois observations, une d'English [12], deux de Paterson [13]), Leyden [14], Ambros [15], etc. Dès 1892, on pouvait déjà compter 27 cas publiés.

En 1895, Frankel, à qui appartenait une des 17 observations d'Ebstein, publia sur la leucémie aiguë une étude très complète et intéressante. En l'espace de 10 années, il avait

1. Ebstein, Ueber acute Leukämie und Pseudo-Leukämie (*Arch. f. klin. Med.*, Bd. 44, S. 343).
2. Kelsch, *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1875, VII, p. 192.
3. Gaucher, *Progrès médical*, 1881, p. 445. Leucocythémie aiguë.
4. Obratzow, *Deut. med. Woch.*, 1890, n° 50, p. 1150.
5. Hinderburg, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 54, S. 209.
6. Askanasy, *Virchow's Archiv*, Bd 138, S. 1.
7. Lenhartz (cité par Frankel), *Microscopie und Chemie am Krankenbett*, 1895.
8. Westphal, *Münch. med. Woch.*, 1890, n° 1, S. 4.
9. Guttmann, *Berl. klin. Woch.*, 1891, n° 46, S. 1110.
10. Hintze, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 53, S. 337.
11. Eichhorst, *Virchow's Arch.*, Bd 130, S. 365.
12. English, *Anzeiger der Gesellschaft der Wiener Aertze*, 1877, n° 19.
13. Paterson, *Edinburgh med. Journ.*, 1890.
14. Leyden, th. Berlin, 1890.
15. Ambros, th. Munich, 1893.

pu observer, dans sa seule pratique hospitalière, 8 nouveaux cas. Frappé de la fréquence avec laquelle il rencontrait cette affection, alors que la majorité des médecins n'en observent pas, Frankel rechercha les causes de son privilège. La raison en est évidemment que le tableau habituel de la leucémie aiguë est moins accusé que celui de la leucémie chronique et parfois déroutant : ici, plus de grosse rate, de gros foie, de ganglions volumineux, du moins le plus souvent. La symptomatologie se réduit en une stomatite, un gonflement plus ou moins marqué des chaînes ganglionnaires, un peu de tuméfaction splénique, et ces signes peuvent souvent passer au second plan, effacés par des crises hémorrhagiques diverses, melæna, stomatorrhagie, purpura, etc. Aussi l'affection passe-t-elle souvent inaperçue à des yeux non prévenus. Le diagnostic est d'ailleurs délicat, et dans bien des cas peut être seulement donné par un examen hématologique soigneux.

Cette maladie n'est d'ailleurs pas une rareté pathologique : au Congrès de Berlin de 1897, qui avait mis la question de la leucémie aiguë à l'ordre du jour, Frankel [1], rapporteur, avait observé trois nouveaux faits, un personnel, deux dans le service de M. Stadelmann.

Gehrardt (de Strasbourg) prit la parole pour citer deux observations semblables.

Depuis, il n'est pas de mois où, en Allemagne, on ne publie de nouveaux faits. C'est au point que Frankel prétend qu'à Berlin tout au moins la leucémie aiguë se voit plus fréquemment que la leucémie chronique.

Récemment, en Angleterre, MM. Bradford et Shaw [2] ont communiqué à la Société royale de médecine et de chirurgie de Londres cinq cas de leucémie aiguë. C'est le premier travail anglais important sur cette question. En 1893, Miur [3]

1. Frankel, Ueber acute Leukämie (*Deut. med. Woch.*, 1895 ; *C. R. Congrès de Berlin*, 1897).

2. Nous tenons à adresser ici à MM. Bradford et Shaw nos remerciements les plus vifs pour l'amabilité qu'ils ont eue de nous communiquer leur intéressant mémoire (Bradford et Shaw, *Soc. Roy. méd. et chir. de Londres*, 4 juin 1898).

3. Miur, *Journ. of pathol. and bacter.*, V, I. 1893, S. 131.

avait réuni quatre cas de leucocythémie qui avait évolué rapidement.

L'an dernier, les médecins italiens, réunis au Congrès de Naples, avaient chargé le professeur de Renzi[1] de résumer et d'étudier la question de la leucémie et de la pseudo-leucémie aiguë; mais peu de faits intéressants ou nouveaux furent apportés en contribution.

En France, nous avons cité les noms de M. Kelsch qui rapporta, en 1875, avec détails, l'histoire d'un cas de leucémie à marche rapide. En 1880, M. Gaucher communiqua une observation de leucocythémie aiguë, et c'est à juste titre qu'Ebstein utilise ces deux cas dans sa description clinique. En 1892, M. M. Dansac observa une leucocythémie suraiguë, dont l'évolution complète se fit en 9 jours et qui se présenta cliniquement sous l'aspect d'un purpura hemorragica[2]. Tout récemment, M. Apert[3] publie une observation de « leucocythémie présentant des caractères spéciaux » et qui est peut-être un cas de leucémie aiguë. Dans ce cas, nous possédons des examens de sang soigneux et intéressants.

En 1893, nous avons eu l'occasion d'observer, à l'hôpital Beaujon, un premier cas de leucémie aiguë, que nous avions qualifiée alors de leucémie amygdalienne et ganglionnaire. Cette année, nous eûmes la bonne fortune de suivre un malade qui, en l'espace d'un mois, succomba au milieu de symptômes qui ne permirent pas d'établir un autre diagnostic que celui de leucémie aiguë.

Nous connaissons enfin un cas où la leucocythémie, méconnue pendant la vie, n'a pas duré plus de 15 jours. Nous rapporterons tout d'abord ces 3 observations inédites.

Observation I. — R..., Elie, âgé de 20 ans, maçon, entre à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 28, le 4 juin 1898.

1. De Renzi, *Congrès de Naples*, 1897; voir *Sem. méd.*, p. 464, 1897.

2. M. Dansac, Leucocythémie suraiguë d'emblée (*Médecine moderne*, 20 octobre 1892, et *Gazette hebdomadaire*, 1893, p. 116).

3. Apert, *Bull. Soc. anat.*, janv. 1898, p. 118, et *Bull. méd.*, 1898. Ce cas est assez complexe, car le processus leucémique est venu compliquer une infection palustre, et le malade était porteur d'une rate volumineuse.

Les parents sont vivants et bien portants. Il a un frère, et deux sœurs, également en bonne santé.

Jusqu'à ces derniers temps, il n'a jamais été malade, même dans son enfance.

Début de la maladie. — Il y a une dizaine de jours, il s'aperçut que ses gencives étaient douloureuses, surtout lorsqu'il mangeait. Elles étaient tuméfiées, rougeâtres, et saignaient facilement. Les dents n'étaient pas déchaussées.

Au bout de quelque temps, la gorge commença à le faire souffrir; la déglutition, fort douloureuse, n'était possible que pour des aliments liquides. L'inappétence était complète d'ailleurs. En même temps, la région sous-maxillaire commença à enfler; le soir surtout, il y avait de la fièvre, pourtant le malade n'interrompit son travail que la veille de son entrée à l'hôpital, se trouvant à bout de forces.

Examen au 4 juin. — Le malade est un grand garçon robuste d'aspect; le système pileux est bien développé, toutefois il n'a pas de barbe mais seulement une petite moustache. Les téguments sont d'une pâleur extrême; mais son visage se colore parfois brusquement d'une vive rougeur; cette congestion s'accompagne alors d'abondantes transpirations locales.

Les muqueuses conjonctivales et buccales sont moins décolorées.

Le visage est déformé par l'augmentation de volume de la région sous-maxillaire, surtout du côté droit. A la palpation on constate la présence de nombreux ganglions augmentés de volume; ceux-ci sont durs, indolores et forment une masse incomplètement fusionnée à l'examen, ce sont les ganglions de l'angle de la mâchoire, surtout celui de droite, qui sont les plus volumineux.

Mais tous les ganglions du cou, les ganglions sous-sternomastoïdiens, sous-hyoïdiens, sous-occipitaux sont pris également.

A la tête, les ganglions prétragiens sont très sensibles; comme pour les ganglions sous-maxillaires, l'augmentation de volume est moins grande pour tous les ganglions du cou du côté gauche; ils sont aussi moins nombreux.

Dans les creux sus-claviculaires, dans les aisselles, on découvre des paquets ganglionnaires, assez volumineux.

Les ganglions sus-épitrochléens ne sont pas tuméfiés; enfin les ganglions inguinaux des deux côtés sont manifestes à la palpation; leur volume est moindre que celui des ganglions axillaires et surtout des cervicaux. Mais tous ces ganglions, sauf ceux de l'angle de la mâchoire, ne dépassent pas le volume d'une noisette.

Pas de ganglions dans le creux poplité.

Les ganglions trachéo-bronchiques ne se décèlent pas nettement par une zone mate à la percussion.

Il semble que tout le système ganglionnaire, que l'on trouve augmenté dans son ensemble, soit tuméfié de haut en bas, les ganglions

cervicaux étant les plus pris; et l'on est amené à rechercher vers l'amygdale la cause de cette lésion, d'autant que le malade se plaint surtout de sa gorge.

A l'examen on trouve les deux amygdales très volumineuses, se touchant presque, la droite est plus grosse que la tonsille gauche; toutes deux sont rouges, mais l'on trouve sur la face interne de l'amygdale droite une fausse membrane blanchâtre assez épaisse; cette fausse membrane, à bords réguliers, recouvre une surface exulcérée. La luette est rouge et tuméfiée.

Les gencives sont encore enflées, rouges et la base des dents recouverte d'un enduit sanieux; toutefois, les gencives ne saignent plus, sont moins tuméfiées et douloureuses qu'au début de la maladie.

L'appétit est nul, mais le malade digère le lait qu'il absorbe et ne vomit pas; les selles sont régulières : pas de diarrhée; la langue est saburrale. Rien à signaler du côté de l'appareil respiratoire.

Les bruits du cœur sont normaux; le pouls est faible et rapide, 112 pulsations par minute.

Souffle continu dans les vaisseaux du cou.

Le foie ne déborde pas les fausses côtes.

La rate est augmentée de volume, on la sent très nettement à la palpation, qui éveille à ce niveau une légère douleur.

La surface de matité offre 13 centimètres de haut sur 10 de large.

Les urines sont assez foncées en couleur, elles contiennent un peu d'albumine, et l'on décèle par l'acide nitrique un disque d'acide urique. Pas de sucre. Pas d'urobiline.

La température, qui était de 39°,6 à l'entrée, est tombée au matin à 38°.

On discute entre les deux diagnostics de chancre syphilitique de l'amygdale et de leucémie.

L'examen du sang pratiqué le jour même vient établir ce dernier.

Examen du sang.

Globules rouges	4 487 000
Richesse globulaire.	2 226 305
Valeur globulaire.	0,49
Globules blancs..	22 010

Il semble donc que l'on soit en présence d'une anémie au 1er degré accompagnée d'une leucocytose légère, mais l'examen de placards colorés montre l'importance de cette leucocytose. Celle-ci porte uniquement sur les mononucléaires; la proportion trouvée est la suivante :

Polynucléaires..		27 p. 100.
Mononucléaires. .	Globulins	25 p. 100.
	Eléments mononucléés	48 p. 100.

Les globulins se colorent bien; ils ont en général le volume d'un petit globule rouge ou arrivent à la taille d'un erythrocyte ordinaire.

Ce sont presque des noyaux libres qu'entoure une couche très faible de protoplasma.

La majeure partie des éléments mononucléés est très volumineuse. Ils ont trois fois la grandeur d'un globule rouge, d'autres éléments sont plus petits et dépassent à peine son volume; entre eux, on constate toutes les transitions. Le noyau de ces éléments est en général très considérable. Il peut occuper la presque totalité de la cellule; il est excentrique, touche la périphérie soit par une seule partie assez étendue, soit sur deux points opposés. Ce noyau est clair, formé de chromatine liquide, ou possède des granulations que teintent plus ou moins les couleurs nucléaires. Autour de lui, le protoplasma se colore très peu, et ne prend guère que les couleurs acides, si bien que dans les préparations faites avec les couleurs basiques, on voit une forme spéciale, peut-être artificielle. Ce protoplasma est tantôt peu abondant, tantôt en quantité considérable. Le noyau est arrondi ou ovalaire; dans un certain nombre de cellules il est échancré, et parfois les scissures sont assez profondes pour qu'il semble devenir multiple; on ne différencie plus alors les mononucléaires que par la pauvreté de leurs noyaux en chromatine, et grâce à des formes de transition.

Pas de globules rouges à noyau.

Quelques très rares leucocytes éosinophiles.

14 juin. L'état général du malade ne s'est pas modifié, l'angine pseudo-membraneuse a évolué; le placard de l'amygdale droite a disparu, laissant une exulcération; on trouve quelques points blancs sur l'amygdale gauche.

La fièvre, qui avait disparu en même temps que l'angine, reparaît avec des oscillations ramenant le matin la température à la normale, l'élevant le soir entre 38° et 39°.

20 juin. Le malade ne se plaint plus de sa gorge qui est moins rouge et moins tuméfiée; mais l'empâtement et l'augmentation de volume de la région sous-maxillaire surtout à droite persistent.

La rate semble aussi plus volumineuse.

Depuis la veille le malade présente une éruption miliaire généralisée, intense particulièrement aux membres inférieurs, et qui occasionne de violentes démangeaisons.

23 juin. Même état.

Examen du sang.

Globules rouges.	2 622 460
Richesse globulaire.	1 773 045
Valeur globulaire.	0,67
Globules blancs.	26 970

L'examen des plaquettes colorées montre d'importantes modifications nouvelles.

On ne constate presque plus de polynucléaires ; seuls existent des mononucléaires appartenant surtout à la grande variété.

Pas de globules blancs éosinophiles.

Pas de globules rouges nucléés.

Au point de vue de la coagulation, le sang est recueilli dans la petite éprouvette de Hayem. Elle commence dès la 2e minute et est terminée au bout de la 10e.

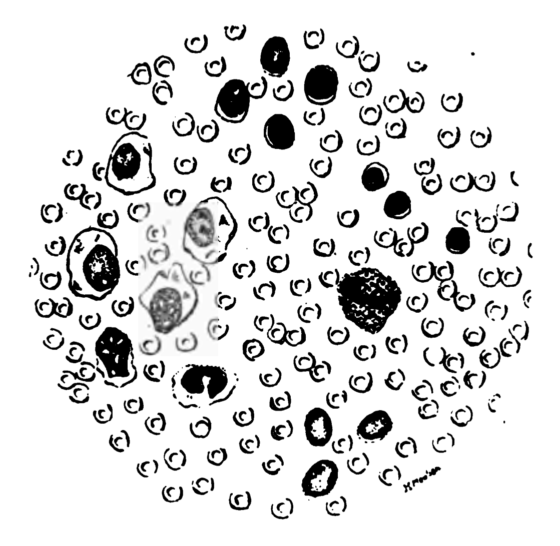


Fig. 1. — Préparation de sang coloré.

(Ces dessins sont dus à M. Mauban, externe des hôpitaux, à qui nous adressons ici nos remerciements.)

Le sérum transsude au bout d'une demi-heure sur les côtés; le sérum forme le lendemain environ un tiers du sang pris.

25 juin. Le malade ne souffre plus de la gorge, on ne constate plus ni ulcération, ni fausse membrane sur les amygdales. Les lèvres du malade sont tuméfiées et sur la supérieure, au niveau du bord libre, apparaît une exulcération.

Depuis quelques jours le malade se plaint de ressentir des douleurs sourdes et continues dans les os, surtout au niveau du sternum et des tibias.

Le malade est très amaigri ; aussi ses ganglions augmentés de volume, qu'on ne percevait qu'à la palpation, forment maintenant une chaîne visible dans les aines et au cou.

L'éruption miliaire a disparu, ainsi que les démangeaisons ; mais on trouve actuellement sur le corps des lésions de grattage qu'elle a provoquées.

On fait une ponction de la rate, et on inocule le sang tiré, au lapin et au cobaye, dans le péritoine et dans la veine marginale de l'oreille; on inocule de même 5 cm. cubes de sang tiré des veines du bras, au lapin et au cobaye.

Les cultures faites d'une façon aérobie, en bouillon, gélose, liquide pleurétique sont demeurées négatives.

29 juin. La tuméfaction des régions sous-maxillaires a beaucoup augmenté, les lèvres sont tuméfiées, mais l'exulcération de la lèvre supérieure a disparu.

Les amygdales ont tellement augmenté de volume qu'elles sont accollées l'une à l'autre : la déglutition est impossible même pour les liquides et l'on est obligé d'alimenter le malade par voie rectale ou par le nez.

Les urines sont très troubles, elles laissent au fond du bocal un dépôt rosé; elles ne contiennent pas d'albumine mais un excès d'acide urique et des traces d'indican.

Analyse des 24 heures.

Volume d'urine.	1 600
Réaction.	Acide.
Urée.	32 gr. 80
Acide urique	1 gr. 92
Chlorure de sodium.	10 gr. 88
Acide phosphorique.	2 gr. 88

1er juillet. A partir de ce moment, l'état du malade s'aggrave considérablement. La tuméfaction des amygdales, de la base de la langue, est telle que la déglutition ou l'examen de la gorge est impossible.

Le malade offre, par l'augmentation de volume de sa région sous-maxillaire, un véritable « cou proconsulaire ». La voix est très modifiée, elle a un timbre nasonné et l'on entend à peine parler le malade. La respiration est fréquente et pénible, elle n'est pas bruyante, il n'y a pas de cornage.

Les gencives sont toujours tuméfiées, les dents couvertes de sanie; une salive abondante coule le long des lèvres du malade qui ne peut l'avaler.

L'anémie et la pâleur du malade sont encore plus intenses; les globules rouges sont au nombre de 2 500 000.

L'amaigrissement est devenu extrême.

La température oscille entre 39° et 40°.

7 juillet. Depuis la veille, le malade est tombé dans un état comateux. Il somnole toute la journée; la nuit, il est agité et présente un délire tranquille.

La déglutition est devenue un peu plus facile et le malade peut avaler quelques verres de lait.

Les symptômes physiques ne se sont pas modifiés.

En plusieurs endroits, au sacrum et aux jambes, le malade commence des lésions ecthymateuses.

Les ganglions et la rate ne se sont pas modifiés.

Examen du sang :

Globules rouges	1 880 646
— blancs	28 117

Les plaquettes colorées et les préparations de sang sec montrent l'absence d'hématoblastes, la présence de globules géants assez nombreux. On ne constate pas de globules rouges nucléés. On ne trouve toujours que des globules blancs mononucléaires.

9 juillet. L'état du malade ne change pas, la fièvre est toujours élevée, le délire continue tandis que la prostration du malade augmente. Le pouls est presque incomptable ; la respiration est bruyante et superficielle, 36 par minute.

La veille, le malade a saigné du nez et depuis ce moment il mouche du sang. C'est la première fois que l'on note une véritable hémorragie. L'examen du sang est pratiqué ce jour par le Dr Jolly, préparateur au Collège de France ; nous lui adressons ici nos remerciements.

Globules rouges	1 840 000
— blancs	27 600

« La plupart des globules blancs sont de petits mononucléaires, environ 60 p. 100 ; les plus gros, qui dépassent le diamètre des globules rouges ont en général un noyau mal coloré. Quelques rares polynucléaires et éosinophiles.

Pas de cellules à granulations basophiles (mastzellen).

Pas de grands mononucléaires granuleux (markzellen).

En somme, sang type de « leucémie ganglionnaire » (Jolly).

12 juillet. Les 10 et 11 juillet le malade ne reprend pas connaissance, ne s'alimente pas, en même temps il dégage une véritable odeur cadavérique.

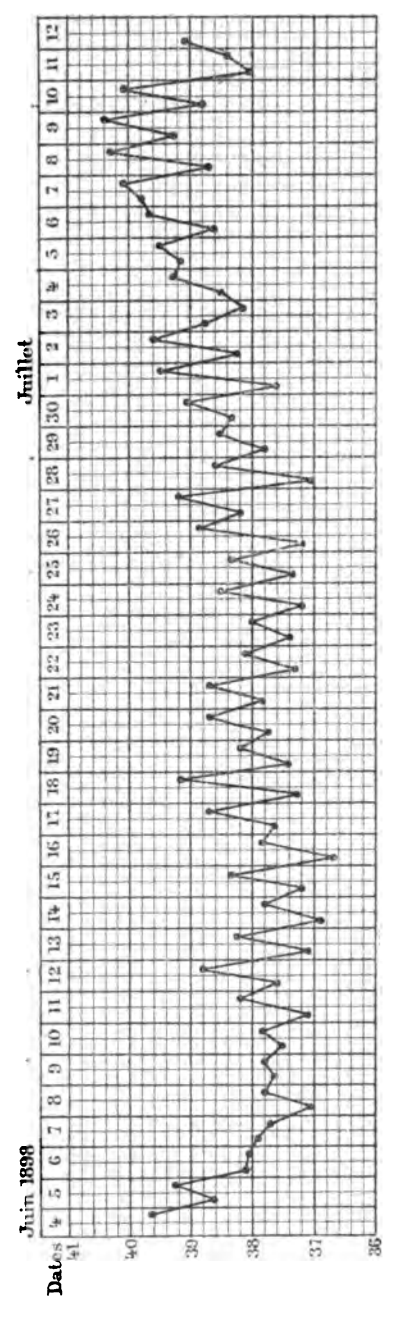
Son émaciation est devenue extraordinaire, la peau, livide, s'est amincie de telle façon que l'on voit au travers les veines et les muscles.

Les ganglions se sont affaissés partout et se retrouvent à peine à la palpation.

Le malade a eu plusieurs nouvelles épistaxis abondantes, de plus, du purpura est apparu sur la peau du ventre et des jambes.

On pratique un nouvel examen du sang :

Globules rouges	1 891 000
— blancs	46 400



Plusieurs piqûres sont nécessaires pour obtenir quelques gouttes de sang.

Il est curieux de constater cette brusque augmentation du nombre des globules blancs coïncidant avec l'affaissement brusque des tumeurs ganglionnaires.

Le malade meurt le 12 juillet, à midi.

Autopsie. — Pratiquée 23 heures après la mort.

Le *foie* pèse 2 kil. 300; son aspect n'offre macroscopiquement rien d'anormal. Pas de noyaux blanchâtres. Bile noirâtre dans la vésicule.

Le poids de la *rate* est de 625 grammes. L'organe est ferme de consistance. Les corpuscules de Malpighi ne sont pas saillants. Pas de noyaux leucémiques.

Le *pancréas* et les *capsules surrénales* n'offrent rien d'anormal.

Les *deux reins* pèsent ensemble 360 grammes; ils sont blancs à la coupe; l'un d'eux présente quelques kystes dans sa moitié inférieure, ils se décortiquent bien.

La *vessie* est saine.

Rien à noter du côté de l'*appareil génital* (testicules).

Dans la cavité thoracique : *cœur* mou, sans lésions valvulaires.

Poumons. Pas de tuberculose pulmonaire. Pas de lésions, sinon un commencement de putréfaction.

Le *corps thyroïde* pèse 20 grammes et semble normal.

Il n'y a pas eu de réapparition du *thymus*.

Du côté du *cerveau*, on constate un œdème de la pie-mère assez marqué, les circonvolutions cérébrales sont élargies; il ne semble pas que l'encéphale soit congestionné.

On enlève l'ensemble du *tube digestif.*

Les *amygdales* ont presque disparu ; il ne reste plus entre les piliers qu'une masse un peu ulcérée et couverte de sanie; toute l'entrée du pharynx présente d'ailleurs un aspect putrilagineux grisâtre.

Le tissu lymphoïde du V. lingual et de la base de la *langue* est tuméfiée et malade; il en est de même de l'*épiglotte* et de la muqueuse de l'entrée du *larynx*. Rien à noter du côté de l'*œsophage* et de l'estomac.

L'*intestin* est dans un état de putréfaction assez avancée. Par places il est congestionné, mais les follicules clos et les glandes de Peyer ne sont pas hypertrophiés.

Le *système ganglionnaire* est atteint dans son ensemble.

Au *cou*, les ganglions sont très nombreux, mais leur volume est peu considérable, ils sont durs à la coupe; ils sont gris par places, rougeâtres en d'autres.

Dans le *médiastin*, on constate de gros ganglions, ainsi qu'au hile du *poumon*. Ces derniers sont anthracosiques, sans tendance à la caséification.

Les *ganglions mésentériques* sont gros: ceux du hile du *foie* sont augmentés de volume. Ils sont beaucoup moins fermes que ceux du cou.

On retrouve aussi de nombreux ganglions grisâtres dans les *aines* et les *aisselles*.

La *moelle des os* examinée dans les fémurs est extrêmement congestionnée; elle est d'un rouge vif et elle a une consistance un peu gélatineuse.

Vu l'état de putréfaction commençante de quelques organes, on ne fait pas de cultures avec le sang ou les organes.

Mais de nombreuses inoculations sont pratiquées au cobaye et au lapin avec les ganglions. Celles-ci se font par greffes dans le péritoine ou le tissu cellulaire sous-cutané.

Ayant été pratiquées avec propreté, elles ne causent aucun trouble à aucun des animaux en expérience, mais elles n'ont donné lieu à aucun résultat positif.

Voici les résultats que nous a fournis l'examen histologique. Nous avons confié les ganglions et la rate au Dr Bezançon, la moelle osseuse au Dr Josué, dont la haute compétence sur ces matières est reconnue, et nous les remercions ici de l'étude approfondie qu'ils ont faite de ces organes sur notre demande.

GANGLIONS. — *Ganglions du cou.* — La capsule, extrêmement épaissie, est formée de tissu conjonctif très riche en cellules conjonctives; dans cette capsule on voit des artérioles dont la tunique interne est le siège

d'endartérite et des capillaires lymphatiques, dilatés, remplis de cellules à protoplasme abondant et à noyaux vésiculeux. De la capsule partent d'épaisses travées conjonctives qui pénètrent profondément dans le tissu ganglionnaire.

Substance corticale. — Elle est très diminuée d'importance et réduite à une masse de tissu réticulé dont les mailles sont remplies de cellules. On ne peut y distinguer ni follicules, ni centres germinatifs.



Fig. 2. — Coupe d'un ganglion du cou.

Les cellules qui remplissent les mailles du tissu réticulé sont des lymphocytes et des cellules à protoplasma abondant et à noyau vésiculeux. Ces cellules sont à peu près en nombre égal; sur certains points les lymphocytes dominent, sur d'autres, les cellules à noyau vésiculeux.

Cette région corticale est traversée par de nombreux capillaires sanguins, dont l'endothélium est très tuméfié; ces capillaires contiennent de très nombreux leucocytes mononucléaires.

La région corticale est séparée de la capsule par des sinus; ceux-ci sont sur certains points comme aplatis; sur d'autres dilatés; ils sont remplis de lymphocytes et de cellules à noyau vésiculeux. Ces sinus pénètrent peu profondément en apparence dans la nappe réticulée qui se trouve ainsi peu divisée en lobules.

Substance médullaire. — La structure de la région médullaire est

complètement modifiée; on ne peut y distinguer de cordons folliculaires. La substance est transformée en une masse de tissu réticulé, ne présentant aucune orientation précise; cette masse est elle-même sillonnée par de grands espaces correspondant sans doute aux sinus caverneux distendus. Le réticulum est épaissi. Dans la masse réticulée, à côté de quelques lymphocytes on observe surtout des leucocytes à noyau vésiculeux, comparables à ceux de la substance corticale. Ces leucocytes sont en majorité, et par suite de la dimension plus grande de cette variété de cellules, la substance médullaire est nettement séparée de la substance corticale.

Ces cellules ont un noyau volumineux, clair en général, quelquefois à peine teinté par l'hématéine ou les couleurs d'aniline. Il n'y a tantôt qu'un noyau, tantôt deux, tantôt trois dans la cellule; ces noyaux cependant ne donnent en rien l'impression du noyau des leucocytes polynucléaires, il ressemble bien plutôt aux noyaux des cellules éosinophiles. La confusion avec cette dernière variété de cellules, n'est d'ailleurs pas possible, le protoplasma ne renfermant pas de granulations acidophiles. Ce protoplasma est clair, un peu réfringent; il fixe légèrement les couleurs acides et aussi les couleurs basiques.

Ce sont ces mêmes cellules qu'on retrouve dans les grandes cavités que nous avons signalées et qui nous semblent des sinus. Notons dans la substance médullaire la présence de pigment ocre en assez grande quantité.

Ganglions de l'aine. — La capsule est très épaissie et de très grosses bandes scléreuses labourent le tissu ganglionnaire surtout dans la région médullaire. Peut-être cette sclérose est-elle due au siège du ganglion, toujours modifié en raison des causes multiples d'inflammation qui peuvent l'atteindre.

La région folliculaire est moins touchée que dans les ganglions du cou, elle ne présente plus cependant ni centre germinatif, ni follicules, mais dans la masse réticulée qui la constitue le nombre des leucocytes à noyau vésiculeux l'emporte encore sur celui des lymphocytes.

Ganglions du poumon. — Ils sont le siège d'anthracose et de sclérose diffuse très accentuée. Leur centre a, de plus, subi une sorte de caséification. Nous n'avons trouvé cependant aucune lésion d'apparence tuberculeuse. Le tissu ganglionnaire ne persiste à l'état normal que sur quelques points au niveau de la capsule. Il ne semble pas modifié.

Ganglions mésentériques. — Le ganglion a perdu sa texture normale; on ne retrouve plus ni follicules ni cordons folliculaires, seules ont persisté des cavités sous-capsulaires et intra-ganglionnaires qui sont des sinus. Tout le reste du ganglion est constitué par du tissu réticulé renfermant dans ses mailles des lymphocytes en petit nombre, mais surtout de gros leucocytes ayant le même caractère que ceux que nous avons décrits dans les ganglions du cou. Ces gros leucocytes se substituent plus ou moins aux lymphocytes dans certaines régions, ce sont les

seuls globules blancs qui persistent. Nous n'avons vu en aucun point de cellules éosinophiles.

Les ganglions mésentériques sont le siège d'hémorrhagies; dans les sinus sous-capsulaires et dans les sinus caverneux, il y a à côté des leucocytes de très nombreux globules rouges.

La capsule est très épaissie.

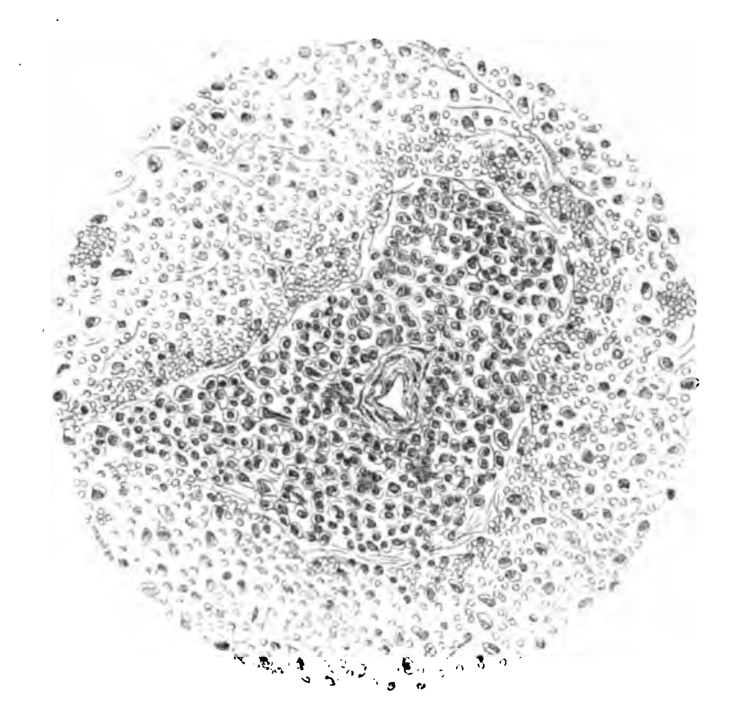


Fig. 3. — Coupe de la rate montrant le corpuscule de Malpighi et la pulpe splénique.

Ganglions du foie. — Ils sont le siège de lésions analogues à celles des ganglions mésentériques. Épaississement de la capsule, disparition de la texture normale du ganglion qui est remplacé par une masse de tissu réticulé dans les mailles duquel on trouve à côté de quelques lymphocytes les gros leucocytes déjà signalés dans les autres ganglions. Ces leucocytes sont aussi contenus dans de grandes cavités cloisonnées ayant tous les caractères des sinus.

En résumé. — Sclérose ganglionnaire, mais surtout disparition presque complète de la disposition architectonique du ganglion, dont il ne persiste que quelques vestiges sous la capsule, transformation des lymphocytes en cellules ayant les caractères de leucocytes mononu-

cléaires, mais de leucocytes mononucléaires anormaux. Présence dans les sinus lymphatiques du ganglion de ces mêmes formes cellulaires.

Rate. — Les corpuscules de Malpighi sont en général diminués de volume, ils sont formés de lymphocytes peu tassés, et de leucocytes mononucléaires à protoplasma peu abondant. Les travées périphériques du corpuscule sont épaissies. La pulpe est profondément modifiée, elle est le siège d'une congestion assez vive sur certains points : les cellules qui la constituent sont en très petit nombre des lymphocytes; ce sont pour la plupart de gros leucocytes anormaux ayant tous les



Fig. 4. — Coupe de la moelle des os.

caractères de ceux des ganglions, nous n'avons point trouvé de leucocytes polynucléaires ni de cellules éosinophiles.

Moelle des os. — Avant d'aborder l'exposé des lésions cellulaires que présente la moelle osseuse, il faut se rendre compte des modifications topographiques de ce tissu. L'étude des préparations à l'aide de faibles grossissements nous donnera à ce sujet d'utiles renseignements.

En regardant à l'œil nu, par simple transparence, les coupes colorées par l'éosine et l'hématéine, on constate qu'elles ont une coloration plus foncée, plus rosée que la moelle osseuse normale. Cet aspect est en rapport avec l'augmentation du nombre des cellules médullaires. D'autre part, les coupes paraissent comme moirées, l'éosine ayant coloré certaines zones de façon différente. Cette apparence est due à des amas de globules rouges faciles à reconnaître au microscope.

A l'aide d'un faible grossissement on voit que la moelle a complètement perdu sa disposition trabéculaire normale. On ne trouve plus les fines travées limitées par des fibrilles grêles qui circonscrivent les aréoles graisseuses. Les sinus sanguins avec quelques cellules aux points nodaux qui, à l'état normal, engainent aux 3/4 les artères ou sont en rapport intime avec elles ne sont plus reconnaissables. La coupe semble remplie par des éléments sans ordination apparente. On y trouve des amas de cellules, de la substance amorphe, de nombreux capillaires, des fibrilles.

Les éléments cellulaires sont beaucoup plus abondants que dans le tissu médullaire normal, ils sont mélangés en proportion variable à de nombreux globules rouges. Toutefois, si la modification des cellules a joué un rôle essentiel dans les modifications de texture de la moelle, il faut insister cependant sur la grande quantité de substance amorphe où ces cellules sont plongées. A l'état normal, cette substance agglutine les cellules médullaires; or dans le cas actuel elle est extrêmement abondante, elle sépare et unit en même temps les amas cellulaires assez écartés; elle prend la place des travées; dans aucune des nombreuses moelles pathologiques que nous avons étudiées, nous ne l'avons observée en si grande quantité; l'exubérance de cette substance amorphe colorée en rose par l'éosine donne un aspect très particulier que nous n'avons pas constaté dans les autres cas. Il existe de plus de nombreux capillaires, les uns coupés en long ou obliquement, les autres sectionnés en travers. Certains d'entre eux, très volumineux ressemblent à des sinus, n'était la présence d'une paroi manifeste. Les fibrilles de la moelle n'ont pas disparu; on les voit encore, extrêmement grêles, parcourant la substance et cheminant entre les cellules. Par places, on distingue des espaces vides, ronds, où l'on reconnaît les vestiges de cellules graisseuses dont la graisse a été enlevée par les réactifs. Ajoutons qu'il existe un certain nombre d'artères et de veines, surtout à la périphérie de la moelle.

En se servant de forts grossissements on se rend compte que la presque totalité des cellules proliférées sont des leucocytes mononucléaires. Ceux-ci se présentent sous plusieurs aspects. Les uns, les plus volumineux, relativement peu nombreux, ont un noyau vésiculeux à contours irréguliers et nettement délimité, présentant quelques points chromatiques et un fin réseau à peine visible, le tout plongé dans une substance colorée en violet clair par l'hématéine; le protoplasma teinté en rose par l'éosine entoure le noyau d'une couche plus ou moins régulière et plus ou moins abondante. Les éléments mesurent environ 10 μ, le noyau ayant environ 7 μ. Certains leucocytes mononucléaires n'ont guère que 7 à 8 μ avec des noyaux de 5 μ présentant des réseaux chromatiques très clairs par places; d'autres fois la substance chromatique prend parfaitement la couleur. Ces éléments sont de beaucoup les plus abondants.

Entre ces dernières cellules et les lymphocytes, on trouve de nombreuses formes intermédiaires difficiles à classer.

Les lymphocytes se reconnaissent à leur noyau beaucoup plus petit et plus foncé, régulièrement arrondi, entouré le plus souvent d'une couche de protoplasma très mince et régulière. Quelquefois cependant ce dernier est un peu plus abondant. On trouve des lymphocytes très petits, n'ayant que 4 μ avec un noyau de 3 μ. D'autres cellules ont bien l'aspect des lymphocytes mais le noyau est plus clair et ne contient qu'une fine poussière chromatique. Certaines cellules ressemblent aux lymphocytes, mais s'en écartent par leur forme légèrement ovalaire; les lymphocytes types sont relativement peu abondants; les formes intermédiaires paraissent les plus nombreuses.

On trouve des leucocytes mononucléaires à noyau en fer à cheval, mais ils sont assez rares. Il existe un grand nombre de mononucléaires à noyau polymorphe, ils sont moins abondants toutefois que les variétés précédentes. Ils contiennent de 2 à 4 bourgeons nucléaires disposés en feuille de trèfle ou superposés, parcourus par un très fin réseau chromatique. Ces cellules ont de 7 à 10 μ.

Par places, on constate un certain nombre de cellules à noyau très foncé, occupé par de la chromatine diffuse qui forme une tache violette par l'hématéine. Ces éléments mesurent de 7 à 10 μ.

On voit également des cellules dont le noyau est représenté par une poussière à gros grains inégaux colorés en violet foncé. Le protoplasma de ces cellules se colore mal, ses contours sont peu nets, parfois il est impossible de le distinguer et on ne constate que les amas de granulations nucléaires.

Les leucocytes polynucléaires manquent complètement dans cette moelle osseuse.

Les cellules géantes sont extrêmement rares (1 ou 2 par préparation). Elles mesurent environ 25 μ; leur noyau, de 10 à 12 μ, est souvent très foncé, la matière chromatique est diffuse et les contours du noyau sont irréguliers.

Il existe quelques figures karyokinétiques : nous avons trouvé un certain nombre de leucocytes en voie de division indirecte. Il nous a été impossible de constater des globules rouges à noyau.

Les globules rouges sont nombreux dans les coupes. Tantôt ils forment des amas considérables où ils ne sont mélangés qu'à un petit nombre de globules blancs; tantôt ils sont épars au milieu des autres éléments. D'autres fois, ils sont contenus dans les capillaires.

Il existe en effet de nombreux capillaires néoformés. Ceux-ci paraissent délimités par des cellules conjonctives placées bout à bout; sur des coupes perpendiculaires à l'axe on voit ces cellules constituer la lumière par leur incurvation et leur juxtaposition. Ces capillaires sont constitués sur place : certains, en effet, contiennent des globules rouges avec quelques leucocytes, alors que d'autres présentent dans leur cavité

un amas considérable de globules blancs; l'un d'eux, coupé perpendiculairement, est rempli par des leucocytes de toutes variétés analogues à ceux qu'on observe dans les autres régions de la moelle : leucocytes à noyau vésiculeux, à noyau en fer à cheval, à noyau polymorphe, lymphocytes, formes intermédiaires. Les capillaires se sont donc constitués sur place, englobant dans leur lumière des éléments cellulaires qui existaient antérieurement dans la région de la moelle où ils ont apparu.

On constate également un certain nombre de cellules conjonctives mélangées aux autres éléments de la moelle; elles se reconnaissent à leur noyau aplati et à ce qu'elles sont appliquées sur les fibrilles très ténues qui parcourent le tissu.

Il nouş faut maintenant étudier les granulations des leucocytes à l'aide des réactifs appropriés.

Sur des coupes colorées par le dahlia on voit qu'il existe quelques rares leucocytes mononucléaires contenant des granulations basophiles. Ces granulations sont, les unes très voluminenses, d'autres de volume moyen.

Nous avons traité d'autres préparations par le réactif triacide d'Ehrlich qui permet de distinguer d'une façon parfaite l'hémoglobine, les granulations éosinophiles et les neutrophiles. Tout d'abord nous avons constaté à nouveau l'absence de globules rouges nucléés.

D'autre part, fait que l'on peut contrôler, par l'examen de coupes colorées à l'éosine et à l'hématéine, il n'y a pas de cellules à granulations éosinophiles. De plus, il n'existe pas de cellules à granulations neutrophiles; c'est là une particularité intéressante car ces éléments neutrophiles sont de beaucoup les plus abondants dans les autres moelles proliférées que nous avons étudiées.

En faisant agir le sulfhydrate d'ammoniaque sur les préparations, on colore en noir de nombreux amas de pigment à la base de fer. Ce pigment forme par places des masses volumineuses qui semblent constituées par la réunion de particules plus petites, d'autres fois il se présente sous l'aspect d'une fine poussière dont les grains très ténus sont les uns libres, les autres contenus dans les leucocytes.

En résumé, cette moelle osseuse est une moelle proliférée. Il convient d'insister sur la quantité considérable de substance amorphe qu'elle contient; sur les nombreux capillaires néoformés qui la sillonnent. Les leucocytes qui constituent avec les globules rouges les amas cellulaires, sont, pour la plupart, des mononucléaires se rapprochant des lymphocytes, mais des mononucléaires anormaux. L'étude des granulations nous a permis de noter la présence de quelques rares mononucléaires à grains basophiles alors que les granulations éosinophiles et neutrophiles manquent complètement.

Amygdales. — Nous avons pratiqué des coupes de cet organe qui avait été détruit presque entièrement par la gangrène. La coloration des coupes ne permet guère l'étude histologique : la plus grande par-

tie de la tonsille est transformée en un tissu amorphe qui se colore uniformément en rose clair par l'éosine. On n'y distingue plus d'éléments cellulaires. Tout ce tissu dégénéré contient une quantité énorme de micro-organismes de formes diverses, cocci, bacilles, les uns prenant le Gram, les autres non.

On ne reconnaît la disposition histologique de l'amygdale qu'à sa partie externe. Là, on trouve deux sortes d'éléments : des petits lymphocytes en minorité et surtout des éléments mononucléés semblables à ceux décrits dans le sang et les organes hématopoiétiques.

Base de la langue. — La base de la langue est le siège d'une infiltration leucémique, celle-ci est localisée à la sous-muqueuse et constituée par les deux sortes d'éléments cellulaires que nous trouvions dans l'amygdale, le petit lymphocyte et l'élément mononucléé à gros noyau vésiculeux. L'infiltration leucémique se poursuit dans la profondeur entre les glandes en grappe de la base de la langue, mais n'atteint pas les muscles. Les papilles sont conservées, mais remplies de leucocytes.

L'épithélium est intact dans une partie de la coupe, plus loin il est complètement tombé et l'on trouve une ulcération dont le fond est formé par le lymphome de la sous-muqueuse. Celle-ci est nécrosée dans la partie superficielle et là encore, on trouve de nombreux micro-organismes parasites de la cavité buccale.

Foie. — Les coupes nous montrent deux lésions dues à la leucémie : d'une part, l'infiltration cellulaire des espaces portes, d'autre part, le remplissage par des globules blancs des capillaires hépatiques.

L'architecture du lobule est en général bien conservée, les travées assez régulières. Pourtant, en quelques points, on les trouve aplaties par suite d'une infiltration cellulaire un peu plus intense, mais nulle part on ne trouve, à proprement parler, de lymphomes véritables.

Les cellules qui remplissent les capillaires ne diffèrent pas de celles qu'on rencontre dans le sang : la majorité est constituée par des globulins très colorés ; en outre, on voit des cellules plus volumineuses à noyau assez clair entourées d'une couche plus ou moins grande de protoplasme clair ; en outre enfin, on constate l'existence de globules blancs dont le noyau, pauvre en chromatine, est bourgeonnant, identiques à ceux du ganglion et de la moelle des os. Pas de granulations dans aucun d'eux. Pas de polynucléaires.

Les cellules hépatiques se colorent bien dans leur noyau comme dans leur protoplasma. On en trouve d'ailleurs un petit nombre seulement offrant des figures de karyokinèse.

Les espaces portes sont encombrés de cellules, mais cette infiltration n'est due aux globules blancs que pour une part ; la majorité sont des cellules conjonctives à gros noyau allongé avec un corps protoplasmique de même forme. On peut encore y reconnaître, quoique assez difficilement parfois, les vaisseaux et les petits canaux biliaires.

Pas de mastzellen, pas de plasmazellen.

Même infiltration, mais moins notable au niveau des veines sus-hépatiques.

On ne trouve qu'un nombre extrêmement restreint de globules rouges dans ce foie.

Reins. — On ne trouve pas dans le rein, tout au moins au niveau du point que nous avons examiné, d'infiltration leucémique. Seuls les vaisseaux et les capillaires sanguins contiennent des globules blancs. Il n'y a pas d'altérations dans ce rein au niveau des cellules des tubuli contorti : celles-ci sont tuméfiées, granuleuses ; la limite de leur protoplasma n'est plus distincte et leur noyau se colore bien ; leur extrémité, qui regarde la lumière canaliculaire, contient souvent des vacuoles ; elle s'émiette dans le tubulus. Mais on n'y trouve pas de véritable cylindre. Pas de lésion du glomérule. Les vaisseaux, artères ou veines ne présentent pas de lésions.

Les *capsules surrénales* ne semblent pas malades.

Le *corps thyroïde* est dans le même cas. Les vaisseaux de ces organes sont peu dilatés par les leucocytes.

Pancréas. — La texture générale de l'organe n'est pas modifiée, il y existe seulement un peu de sclérose jeune périlobulaire, mais cette sclérose n'envahit pas le lobule. Il n'y a pas de lésions vasculaires, l'organe n'est pas congestionné. Dans l'acinus, les cellules dont les limites ne sont pas très nettes ont un noyau qui se colore bien. Pas de modifications des îlots de Langerhans.

Le *cerveau*, examiné par les méthodes simples, montre, comme seule lésion, un peu d'œdème périvasculaire.

On n'a pas fait de Nissl.

Obs. II. — Pfichl, 26 ans, négociant, entré à l'hôpital Beaujon le 25 septembre 1893, salle Sandras, n° 1.

Antécédents héréditaires. — Fils naturel, ne peut donner de renseignements sur son père.

Sa mère a 43 ans, est bien portante, et toute la famille est saine. Il est marié à une femme bien portante et n'a point d'enfants.

Antécédents personnels. — N'a jusqu'au mois de juillet fait aucune maladie importante, rien que de passagères indispositions. Pas d'antécédents alcooliques, n'a jamais eu la syphilis, n'a jamais quitté la France.

Début de la maladie. — Au commencement du mois de juillet, le malade est pris d'une lassitude intense l'empêchant de tout travail : manger, lire, remuer, lui étaient pénibles. Il ne souffrait pas, mais se trouvait mal à l'aise ; en même temps, le teint devenait celui d'un anémique. A la fin du mois, il est brusquement atteint d'un fort mal de gorge avec dysphagie et fièvre élevée, 40°. Cette angine, sur laquelle il est difficile d'avoir des renseignements, mais pour laquelle, paraît-il, on lui donna dans les amygdales un coup de bistouri, dura 15 jours.

Dans les premiers jours d'août apparaissent des douleurs gingivales. Les gencives se décollent, deviennent sanieuses et se mettent à saigner.

Vers le milieu du mois (20 août), des grosseurs apparaissent des deux côtés de la mâchoire et au cou. Depuis cette époque, l'état, tant général que local, est, au dire du malade, resté stationnaire. Le Dr Saint-Germain, qui l'a soigné, le fait entrer le 25 septembre à Beaujon.

État actuel. — *Examen du corps.* — La teinte générale des téguments est extrêmement pâle. La peau de la face est un peu moins décolorée, plutôt terreuse. Les muqueuses labiale, palpébrale sont blanches. Le torse est d'une pâleur cireuse avec, au dos, des taches de boutons d'acné. Aux membres inférieurs, nous trouvons, à droite, la trace d'un gros furoncle. Les malléoles ne sont point œdématiées. Il n'y a point d'amaigrissement.

A la tête, la figure est encore bouffie, mais elle l'a été beaucoup plus quelques jours avant l'entrée à l'hôpital, au point que le malade ne pouvait ouvrir les yeux.

Au-dessus de la lèvre supérieure, à droite, existe un noyau d'induration d'ailleurs mal limité qui se perd peu à peu dans l'œdème environnant.

Au cou, nous trouvons : *à droite*, les ganglions parotidiens pris ont repoussé et rendu tout superficiels les vaisseaux carotidiens. A l'angle de la mâchoire, le ganglion amygdalien est très gros, adhérent aux plans profonds, mais non aux téguments, indolore. Peu de ganglions carotidiens. *A gauche*, rien dans le creux parotidien. Les ganglions de la région hyoïdienne latérale, le ganglion amygdalien, sont pris et font une grosse masse ganglionnaire fusionnée.

Quelques ganglions carotidiens descendant jusqu'à la clavicule, mais petits, isolés les uns des autres. Pas de ganglions axillaires. Peu de ganglions inguinaux qui sont peu augmentés de volume.

Jamais de douleurs dans les os ni les articulations.

Appareil digestif. — *Cavité buccale.* — Langue pâle, couverte d'enduit saburral; les gencives, pâles à la base, présentent vers l'attache des dents une ligne rougeâtre; au-dessus, les dents sont recouvertes de sanie. Les gencives ne saignent plus. Amygdales énormes, surtout à droite, arrivant à se toucher sur la ligne médiane, au-devant de la luette qu'elles repoussent en arrière. Elles sont pâles avec des reflets brillants, opalins. Toujours est-il qu'elles cachent la paroi postérieure du pharynx.

L'haleine du malade est très fétide. La déglutition de la salive est douloureuse, l'articulation des mots difficile.

Estomac. — L'appétit est diminué, mais c'est surtout la douleur qu'il éprouve à déglutir qui l'empêche de manger. Pas de dégoût alimentaire. Pas de vomissements.

Intestins. — Selles normales régulières. N'a jamais eu la diarrhée. Ventre ni ballonné, ni douloureux.

Foie. — Ne semble pas dépasser les fausses côtes.

Rate. — Ne dépasse pas les fausses côtes. La palpation ne la décèle pas. La percussion donne une submatité de deux travers de doigt.

Appareil circulatoire. — *Cœur.* — Pointe dans le 5e espace intercostal. Battements extrêmement rapides, à rythme régulier d'ailleurs, s'entendant fortement sous la clavicule à gauche. Pas de souffle.

Vaisseaux. — Pas de souffle carotidien, mais les pulsations sont au cou extrêmement violentes et soulèvent à chaque systole le stéthoscope.

L'artère radiale est un peu dure. 138 pulsations par minute. Pouls plein, bondissant, régulier.

Vaisseaux capillaires, — N'a eu jusqu'à présent, en dehors de ces saignements gingivaux, *aucune hémorragie*, soit par les muqueuses, soit par la peau.

Examen du sang. — A été pratiqué le 27 septembre par M. G. Lion. A la piqûre au doigt, le sang est très pâle, simplement rosé, et paraît très liquide; d'ailleurs l'hémorragie causée par la piqûre s'arrête facilement :

Globules rouges	=	1 426 000
— blancs	=	42 700
Valeur globulaire	=	1

L'examen qualitatif montre surtout de grands globules blancs mononucléés. Des ensemencements ont été pratiqués qui sont restés négatifs.

Appareil respiratoire. — Le malade se plaint d une toux fréquente, très sèche, ne crache pas. Pas de dyspnée, 25 respirations par minute.

Poumon. — Sonorité normale partout, semble-t-il. Peut-être à droite au niveau de la bronche y a-t-il une légère modification de sonorité. Pas de souffle. Respiration normale partout, un peu faible. Pas de résonance de la toux aux sommets.

Appareil urinaire. — Le malade urine beaucoup et fréquemment; de 2 à 3 litres dans une journée. Urines claires, jaunâtres. Pas d'albumine. Par acide nitrique, légère teinte rose d'urohématine dans le fond du verre.

Appareil nerveux. — Jadis très calme, le malade est devenu extrêmement nerveux. Il ne dort plus, s'effraye facilement, se met à trembler au moindre propos. Pas de syncopes. Des étourdissements.

Etat général. — Fièvre très élevée : 40° le soir; 39°,5 le matin.

Diagnostic. — Lymphadénie amygdalienne et ganglionnaire avec commencement de leucocythémie.

Traitement. — On tâche d'alimenter le malade : viande crue dans du bouillon. Poudre de viande, lait, etc., etc. Gargarisme au chlorate de potasse. Injection sous-cutanée de X à XX gouttes de liqueur de Fowler où l'eau de laurier-cerise remplace l'alcoolat de mélisse.

2 *octobre.* L'œdème de la face est devenu plus dur; les yeux sont

bouffis. Le malade a eu la veille dans l'après-midi une crise de dyspnée et actuellement a beaucoup de peine à respirer.

Les amygdales n'ont pas augmenté de volume, mais derrière elles, le malade fait probablement un peu d'œdème de la glotte.

Rien à l'auscultation du poumon. Un moment on peut penser à la nécessité de faire une trachéotomie.

La fièvre est de 39°. Pendant tout son séjour hospitalier elle est restée entre 39° et 40,°3. Dans l'après-midi, le malade est pris d'un crachement de sang et sa famille le fait sortir de l'hôpital.

6 octobre. On continue à suivre le malade chez lui. État toujours très grave. Hémorrhagies abondantes, nasales postérieures. T. 40°. Phlegmatia alba dolens du membre inférieur droit.

7 octobre. Mort. On n'a pas pratiqué d'autopsie.

Obs. III. — Il s'agit d'une femme de 40 ans dont on nous communique l'observation très incomplète.

C'était une malheureuse, qui depuis quelques mois avait subi des privations de toutes sortes.

Quinze jours avant son entrée à l'hôpital, elle tombe malade, et son affection débute par de la céphalée, une sensation de malaise général.

En même temps, l'inappétence devient absolue. Mais il n'y a ni diarrhée, ni vomissements.

A l'examen, on constate une femme très amaigrie, très pâle, dont le teint est terreux.

La fièvre est élevée à 40°; il y a le matin de légères rémissions.

L'examen physique ne relève rien au cœur, poumon, etc. Le foie est gros, et la rate aussi.

Dans la cavité buccale, au niveau de l'arcade dentaire inférieure on trouve la gencive décollée, sphacélée, brunâtre, découvrant le collet des incisives en avant et en arrière.

Au niveau des molaires supérieures du côté gauche, sur la voûte palatine, existe une tumeur ovoïde, allongée d'avant en arrière et ulcérée. Le fond de l'ulcération est constitué par un tissu sanieux, gris noirâtre, fort adhérent, et dont on ne peut avec une pince enlever que de petits fragments. Les bords sont réguliers, un peu saillants, non décollés ni déchiquetés.

L'odeur de l'haleine est très fétide; la salivation abondante.

Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont très volumineux, mobiles, sans inflammation de leur atmosphère cellulaire.

Les urines contiennent de l'albumine.

L'état général de la malade est très mauvais. La température reste à 40° les jours suivants et, malgré des injections de sérum artificiel, la mort survient dans la huitaine.

Le diagnostic porté fut : gangrène de la bouche d'origine inconnue, avec infection ou intoxication générale en résultant.

A l'autopsie, le diagnostic put être rectifié. On trouva un foie blanchâtre, volumineux, de gros reins blancs. Enfin on constata une grosse rate avec de nombreux petits noyaux blancs.

L'examen histologique montra qu'on était en présence d'un cas avéré de leucocythémie.

Nous n'avons eu sous les yeux que quelques coupes du foie, du rein et de la rate. Grâce à elles, nous pouvons juger du sang contenu dans les vaisseaux.

Outre les globules rouges, les capillaires hépatiques contiennent des globules blancs aussi nombreux, semble-t-il, que les érythrocytes. Les globules blancs sont soit des globulins au noyau fortement coloré par les couleurs basiques et dont le volume est inférieur à celui des globules rouges, soit des éléments mononucléaires plus volumineux. Le noyau de ces derniers est pauvre en chromatine, tantôt ovale, tantôt arrondi, tantôt fortement échancré, si bien que parfois on pourrait croire que l'on a affaire à des polynucléaires.

Le protoplasma de ces cellules est clair, plus ou moins abondant, et ne contient pas de granulations, on ne constate dans les coupes ni globules rouges nucléés, ni éosinophiles. On en trouve peu en karyokinèse.

Foie. — D'une façon générale, la topographie normale est conservée, mais d'une part les espaces portes et sus-hépatiques sont infiltrées de globules blancs, d'autre part les capillaires des lobules sont distendus par les mêmes éléments.

Les cellules hépatiques ont un protoplasma bien coloré mais un peu trouble, leurs noyaux sont bien nets, on en trouve quelques-unes en karyokinèse.

Beaucoup sont remplies de pigment ocre. L'infiltration des espaces portes est due aux deux variétés de globules blancs que nous avons décrites, ainsi qu'aux cellules du tissu conjonctif reconnaissables à leur noyau. On ne perçoit qu'en peu de points un réticulum conjonctif.

Il n'y a pas de lésions des parois vasculaires, artérielles ou veineuses. Pas de plasmazellen, pas de mastzellen.

Rein. — Les altérations du rein sont très considérables. Elles siègent aussi bien dans la région médullaire que dans la région corticale.

La capsule du rein n'est pas épaissie. Il n'y a pas d'augmentation du tissu conjonctif.

On constate : 1° des altérations des canalicules urinaires; 2° l'existence des lymphomes métastatiques; 3° de légères lésions artérielles.

Canalicules urinaires. — Les cellules des tubuli contorti sont très altérées; elles sont granuleuses et leur protoplasma est trouble, mal limité et s'effrite dans la lumière canaliculaire; toutefois leur noyau est bien coloré. Dans l'intérieur du tube on trouve des boules granu-

leuses et des fragments de cylindre. En quelques points les cellules mêmes sont détruites et desquamées. Les cellules des tubes droits sont moins malades. Les glomérules de Malpighi sont augmentés de volume et distendus de globules blancs, comme le sont d'ailleurs tous les capillaires de l'organe.

En certains points la cavité du glomérule persiste, en d'autres, le bouquet glomérulaire est soudé à la paroi. Il semble qu'il puisse être parfois le point de départ de lymphomes.

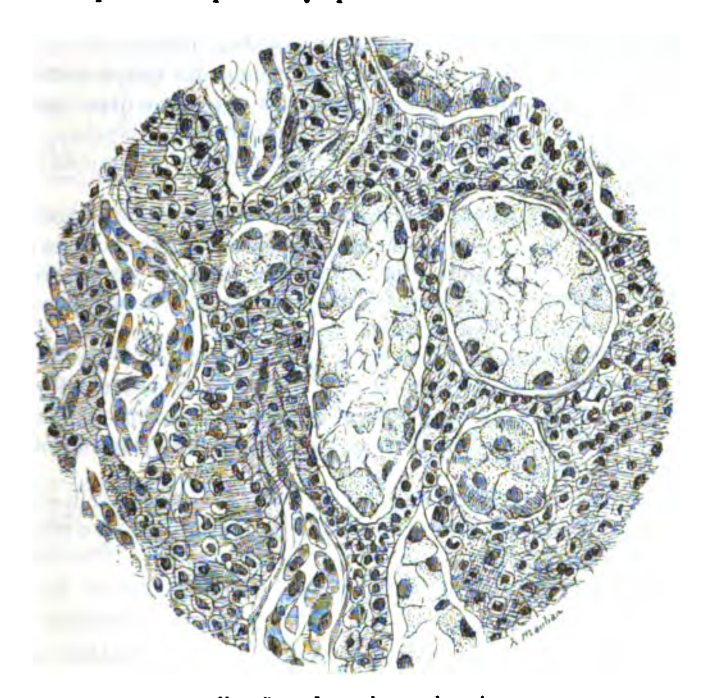


Fig. 5. — Lymphome du rein.

Lymphomes. — Les lymphomes se comportent à la façon des tumeurs malignes, ils ne sont pas limités et détruisent les éléments nobles du parenchyme; dans leur sein on reconnaît des fragments de glomérules ou de tubes urinifères. Les cellules qui les constituent sont celles que nous avons décrites dans le foie, elles ne diffèrent aucunement de celles que l'on trouve dans notre premier cas. Il y a peu de globulins et beaucoup de leucocytes à gros noyau vésiculeux et clair : on ne trouve guère de figure de karyokinèse. Le tissu conjonctif y est très peu dessiné. Pas de leucocytes éosinophiles.

Un point sur lequel nous ne saurions trop appeler l'attention est l'absence à peu près totale de réticulum. Les cellules ne sont pas

enchâssées dans du tissu adénoïde. A peine aperçoit-on quelques fibrilles conjonctives en certaines places. Ce fait a déjà été vu dans les lymphomes du mycosis fongoïde par MM. Leredde et Émile Weil.

Vaisseaux. — Les artères sont le siège d'endartérite. Tous les vaisseaux sont bourrés de leucocytes et on y voit beaucoup plus de globulins que dans le lymphome.

Les grosses veines n'ont pas de lésions.

Rate[1]. — Les corpuscules de Malpighi sont très atteints. Les artères présentent de l'endartérite, et leur tunique moyenne se colore uniformément par les réactifs. Les corpuscules semblent diminués de volume; en effet, autour de l'artériole centrale, on trouve des lymphocytes très clairsemés, séparés par des cellules dont les noyaux ne fixent plus les couleurs basiques : ces cellules sont des lymphocytes nécrosés.

Tous les corpuscules de Malpighi se présentent constamment sous cet aspect.

Dans la pulpe, on trouve également d'importantes modifications; les hémorrhagies y sont nombreuses et étendues; les cellules paraissent avoir subi une très grande diminution. En effet, on en trouve une quantité considérable qui sont nécrosées et ne se colorent plus. Les cellules qui persistent sont la plupart des lymphocytes; mais un certain nombre sont des cellules anormales : grandes cellules de forme irrégulière, possédant deux noyaux réniformes, se regardant par leur concavité, ou deux noyaux, dont l'un concave en croissant embrasse le second arrondi, ou trois et quatre noyaux; leur protoplasma est plus ou moins abondant.

Dans les grands capillaires de la pulpe et les vaisseaux, on ne trouve que des cellules mononucléaires et des lymphocytes tels que nous les avons déjà décrits.

La capsule ne paraît pas s'être épaissie.

ÉTIOLOGIE

Pas plus que la leucémie chronique, la leucémie aiguë n'est une affection fréquente. Mais il n'est pas d'années, dit Frankel, où un médecin d'hôpital ne puisse en voir au moins un cas. On ne possède pas de statistique qui permette d'établir un rapport de fréquence entre les formes aiguës et les formes chroniques. D'après sa pratique personnelle, le médecin allemand pense que les premières, à Berlin tout au moins, s'observent plus souvent.

1. L'examen de cet organe a été fait par le Dr Bezançon, à qui nous adressons de nouveau nos remerciements.

D'après la bibliographie, assez étendue, quoique incomplète à coup sûr, que nous avons parcourue, nous pouvons affirmer que la leucémie aiguë existe en tous pays, en Amérique, en Angleterre, en Italie, en Autriche, en Allemagne. En France, elle ne doit pas être rare[1], puisque nous avons pu, sans la rechercher systématiquement, en rencontrer 3 cas; mais elle doit souvent être méconnue, encore que le diagnostic en soit facile, pour peu qu'on soit prévenu.

Il existe actuellement dans la science 60 cas environ de leucémie aiguë. Nous n'avons pas pu nous procurer tous les travaux originaux; aussi notre statistique et l'étude clinique n'ont guère été établies que sur 50 observations. Cette absence de quelques cas n'est pas très regrettable; car peu de maladies ont une telle constance d'aspect et d'évolution.

L'affection s'observe surtout chez l'homme :

Parmi les 17 cas d'Ebstein, 10 concernent des hommes, 4 des femmes.

Dans les 10 cas de Frankel, il y a 6 hommes, 4 femmes; en réunissant 17 cas de divers auteurs, on trouve 11 hommes et 6 femmes. Les 5 cas de Bradford et Schau sont tous observés sur des malades du sexe masculin; enfin 2 de nos 3 observations sont dans ce même cas.

Ainsi donc, chaque médecin en particulier a constaté la plus grande fréquence de l'affection chez l'homme. Le pourcentage en faveur du sexe masculin est de 67,34 p. 100.

L'ensemble des cas que nous avons colligés nous montre que la maladie peut s'observer à tout âge, pendant l'enfance comme au seuil de la vieillesse; mais ce sont surtout les adultes qui sont frappés. Elle se rencontre surtout entre 15 et 30 ans. Nous trouvons :

De 1 à 10 ans.	5	cas.
De 11 à 20 ans.	17	—
De 21 à 30 ans.	16	—
De 31 à 40 ans.	8	—
De 41 à 50 ans.	4	—
De 51 à 60 ans.	3	—

1. M. le professeur Hayem pense toutefois que, comme l'anémie pernicieuse progressive, la leucémie aiguë doit être plus fréquente en Allemagne, en Angleterre, que dans nos pays (Comm. orale).

Pollmann[1] a rapporté récemment un cas de leucémie observé chez un nouveau-né. Cette leucémie eut une évolution aiguë; l'enfant mourut six semaines après sa naissance, et l'affection aurait eu son début *in utero*. Plusieurs cas de leucémie fœtale existent dans la littérature; ce sont ceux de Siefart[2], de Jaksch[3], de Sänger[4]. Dans ces observations, les enfants vinrent morts ou moururent peu après l'accouchement. Sauf le cas de Pollmann bien étudié, l'on ne sait trop si l'on peut faire rentrer ces faits dans le cadre de la leucémie aiguë.

Il ne semble pas que certaines professions soient plus atteintes que d'autres. On trouve dans la nomenclature les métiers les plus divers; quelques malades avaient des professions libérales; d'autres accomplissaient des travaux pénibles. Plusieurs étaient de jeunes écoliers.

Dans nombre d'observations, les conditions de climat, d'habitation, de régime alimentaire ont été recherchées. On n'a pu relever aucune circonstance intéressante. Bien souvent, les sujets furent surpris brusquement par la maladie en pleine santé.

D'autre part, l'on a vu souvent la leucémie aiguë débuter à la suite de maladies aiguës, en particulier des maladies infectieuses. Le même ordre de faits a été relevé dans l'étiologie de la leucémie chronique. Frankel vit se développer sous ses yeux deux cas de leucémie aiguë, dont l'un évolua en 24 jours, sitôt une attaque grave d'influenza terminée. Il en était ainsi dans le cas de Gaucher, et dans plusieurs autres observations.

Plusieurs leucémiques sont notés comme étant d'assez récents syphilitiques. La syphilis héréditaire a même été aussi incriminée; et certains auteurs pensent avoir obtenu des améliorations de la leucémie par le traitement mercuriel.

On a incriminé également le traumatisme, les anémies

1. Pollmann, Leucémie aiguë chez un nouveau-né (*Münch. med. Woch.*, 11 janv. 1898).
2. Siefart, Œdème du placenta et leucémie fœtale (*Monats. f. Geb. u. Gyn.*, 1898, vol. VIII, n° 3, p. 21).
3. Jaksch, *Centralbl. f. Gyn.*, 1878, n° 26.
4. Sanger, *Gesellschaft f. Geburtshilfe im Leipzig*, 1881, d'après *Central. f. Gyn.*, 1881, S. 371.

graves, en particulier, celles qui suivent la puerpéralité et la lactation prolongée. Dans un cas, l'ankylostomasie fut la cause d'une anémie pernicieuse progressive, suivie bientôt de leucémie à évolution rapide (Masius et Francotte)[1].

Dans deux cas, l'un de Hilbert[2], l'autre de Greene, la leucémie aiguë apparut dans le cours de la grossesse, qui ne put se terminer. Des faits semblables ont été notés dans la leucémie chronique.

Jusqu'à ce jour, les auteurs n'ont pas suffisamment insisté dans l'étiologie de la leucémie aiguë sur l'influence des angines. Trousseau[3] le premier avait vu que la leucémie chronique pouvait succéder parfois à une inflammation amygdalienne. Une des observations de Bradford et Shaw relève que le malade était sujet à de fréquentes amygdalites. Dans deux de nos cas, le début de la maladie fut marqué par une angine. Dans l'observation II, le malade insistait beaucoup sur l'amygdalite, dont il avait beaucoup souffert deux mois auparavant et qu'on avait dû inciser, mais nous ne l'avons pas constatée. Au contraire, dans l'observation I, le malade était devenu brusquement leucémique, et les premiers symptômes morbides furent l'angine pseudo-membraneuse et la gingivite.

Toutefois Hinterberger[4] fait remarquer l'intensité avec laquelle est frappé le système ganglionnaire cervical, toujours plus atteint que les autres parties de l'appareil lymphatique; et, la prédominance de cette tuméfaction, il la rapporte à la gravité des lésions buccales.

Durée. — La durée de la maladie est assez variable. Ebstein dans ses 17 cas l'avait vue osciller entre 2 et 9 semaiaes. On trouve en effet des cas suraigus, d'autres au contraire marchent plus lentement. Dans un cas, Frankel vit un malade ne succomber qu'au bout de 16 semaines, et dans notre observation II, 3 mois s'écoulèrent entre le terme final et les symptômes du début. Il faut, pour apprécier la

1. MASIUS et FRANCOTTE, *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, 1885.
2. HILBERT, *Deut. med. Woch.*, 1893, n° 36 (Verein f. Wissenchaft.-Heilk. in Könisberg).
3. TROUSSEAU, *Cliniques médicales*.
4. HINTERBERGER, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 48, S. 324.

durée véritable de l'affection, faire remonter le début réel au premier signe pathologique constaté par le malade. La connaissance en est facile, quand un symptôme brusque, douleurs, frisson, etc., en vient marquer le commencement, et malaisée au contraire, si c'est par un sentiment de faiblesse, de fatigue croissante, qu'elle s'est insidieusement installée. En ce cas, il faut remonter à l'époque la plus éloignée, où cette sensation fut perçue.

En réunissant les statistiques d'Ebstein, de Frankel, les cas épars dans les livres, ceux de Bradford et Shaw, les nôtres, on trouve comme durée de l'affection :

4 cas ont duré.	moins de 10 jours.
3 cas —	3 semaines.
5 cas —	de 3 à 4 semaines.
4 cas —	5 semaines.
3 cas —	5 à 6 semaines.
8 cas —	6 semaines.
7 cas —	7 —
4 cas —	8 —
5 cas —	9 —
1 cas —	12 —
1 cas —	16 —

En somme, la très grosse majorité des cas ont évolué entre 5 et 7 semaines. Il en est ainsi dans presque toutes les observations isolées que nous avons parcourues. Parmi ces dernières nous ne citerons que celles de Litten[1], de Guttmann[2], de Senator[3] et de Nobel[4], où la mort survint au 4e, au 5e, au 9e et au 10e jour de la maladie, et dont la durée est exceptionnellement courte.

SYMPTOMATOLOGIE

Avant d'entreprendre l'étude des symptômes de la leucémie aiguë, il s'agit de s'entendre sur la compréhension du terme. Que faut-il décrire sous le nom de leucémie aiguë ?

Ebstein, réunissant les 17 cas, conclut que la leucémie

1. Litten, *Verhand. der XII. Congress. f. inn. Med.*, Leipzig, 1892, S. 159.
2. Guttmann, *Berlin. klin. Woch.*, 1891, n° 46, S. 1110.
3. Senator, *Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 4.
4. Nobel, *Deut. med. Zeitung*, 1892, n° 100, S. 1176.

aiguë a toujours évolué entre 2 et 9 semaines; mais il est manifestement gêné par l'opinion des auteurs classiques allemands qui fixent la durée d'une maladie aiguë à 3 semaines, et appellent subaiguë une affection qui se prolonge 40 jours. Pourtant il n'ose pas rejeter de son cadre les faits où la mort ne survient qu'au bout de 2 mois.

Frankel, au contraire, cherche d'autres éléments que la durée pour caractériser la marche aiguë de la maladie. La leucémie aiguë se reconnaît « à son début soudain et à l'apparition immédiate de symptômes, tels que les hémorrhagies qui d'habitude marquent la fin de la leucémie chronique ». Aussi fait-il rentrer dans le cadre nosologique un cas qui n'évolua qu'en 16 semaines. Nous ne pouvons que souscrire à l'opinion de Frankel, puisqu'un de nos cas a duré 3 mois.

D'ailleurs la difficulté de définir le terme « aigu » n'est pas réservée en propre à l'affection dont nous nous occupons. D'autres maladies aiguës, telles que la fièvre typhoïde, peuvent sans complications extrinsèques se prolonger de façon anormale, s'aggraver de rechutes, même atteindre une durée excessive, sans pour cela perdre la caractéristique d'affection aiguë.

Ici, un point qu'il faut noter est le suivant : tous les cas étudiés jusqu'alors se sont terminés par l'issue fatale, survenue à plus ou moins rapide échéance. Jamais on n'a signalé encore le passage de la forme aiguë à la forme chronique. Dans un seul cas[1], on put observer une amélioration notable dans l'état général du malade avec rémission des symptômes physiques; mais l'aggravation survint aussitôt, suivie de l'issue fatale.

Un début soudain, une évolution très rapide, un groupement spécial des symptômes habituels de la leucémie, une formule hématologique presque particulière, voilà ce qui caractérise la leucémie aiguë.

Début. — Les symptômes d'invasion de la leucémie aiguë peuvent être très marqués : on a noté le début par des frissons, un point de côté violent à gauche, dans la région splé-

1. Troja.

nique, une céphalée intense; parfois des douleurs dans les membres, du gonflement des articulations comme dans le rhumatisme articulaire aigu, marquent l'entrée en scène de la maladie.

Nous avons noté que le symptôme initial pouvait être une angine intense, qu'accompagne son cortège habituel de signes fonctionnels et généraux.

En d'autres cas, ce sont des hémorrhagies profuses, en particulier l'épistaxis ou la stomatorrhagie qui déterminent le malade à consulter.

L'affection commence parfois plus insidieusement, par une faiblesse croissante, inexplicable, qui oblige à elle seule la malade à s'aliter.

Dans plusieurs cas, le premier symptôme inquiétant fut un œdème progressif, qui occupait un seul côté ou la totalité du visage.

Bientôt surviennent le gonflement des ganglions du cou, souvent très marqué par rapport à la tuméfaction des autres ganglions du corps, une stomatite intense qui détermine des stomatorrhagies; en même temps des hémorrhagies multiples se produisent, plus ou moins abondantes, qu'accompagne une anémie grave, progressive. Enfin le malade tombe dans un état typhique marqué par des élévations thermiques, souvent considérables, à type irrégulier.

Tels sont au premier plan les symptômes qu'on observe dans la leucémie aiguë. On les a bien signalés aussi dans la leucémie chronique, mais ils y sont inhabituels. D'autre part, il est rare que nous ayons ici de grosses tumeurs spléniques, un foie volumineux, l'augmentation des ganglions est rarement marquée. Et nous comprenons dès lors que d'un côté, l'effacement des signes ordinaires, et de l'autre l'exagération de symptômes rares, tels que les hémorrhagies, la stomatite puissent faire errer le praticien, et c'est ainsi que notre troisième cas ne fut diagnostiqué qu'à l'autopsie.

Il nous faut maintenant passer à l'étude clinique de l'affection, en commençant par les modifications des organes hématopoiétiques.

État du système ganglionnaire. — Les ganglions sont

touchés de façon presque constante dans la leucémie aiguë. On trouve des ganglions plus ou moins volumineux dans les aisselles, les aines, au cou, à la nuque. La totalité du système ganglionnaire est atteinte, encore que l'augmentation ne soit pas comparable à celle qu'on voit dans la leucémie chronique. Il est rare que tous les groupes soient frappés à un égal degré. Presque toujours ce sont les glandes cervicales qui sont les plus volumineuses; celles d'un côté sont fréquemment plus grosses que celles du côté opposé. Les lésions correspondent généralement à des lésions amygdaliennes. On peut voir réalisée ici la production du cou proconsulaire. Dans les cas où les amygdales ne sont pas tuméfiées, les ganglions cervicaux ne sont plus atteints de préférence.

Les ganglions sont durs, roulent sous le doigt, ne sont adhérents ni aux plans superficiels ni aux plans profonds. Ils ne sont pas sensibles à la palpation, ni douloureux spontanément. Leur volume ne dépasse le plus souvent pas celui d'une noisette.

On peut en constater comme dans la syphilis à des places où ils n'existent pas normalement. Dans notre observation I, les ganglions étaient tous atteints, sauf le groupe épitrochléen; on en observait au-devant de la clavicule.

Il est possible que l'hypertrophie des ganglions soit en partie responsable de la dyspnée ou de l'œdème facial, fréquemment observés chez ces malades. Mais il est rare que l'on puisse cliniquement percevoir l'hypertrophie des ganglions médiastinaux. Celle des glandes mésentériques n'a guère été notée qu'à l'autopsie.

État de la rate. — L'état de la rate est déjà beaucoup plus variable. Sur les 17 cas d'Ebstein, la tuméfaction de la rate manquait 3 fois.

Cependant, il est rare que l'organe ne subisse pas une augmentation plus ou moins forte de volume. Souvent cliniquement, on note son absence, alors qu'elle pesait de 300 à 600 grammes à l'autopsie (il en était ainsi dans les 3 cas cités plus haut). Généralement l'organe ne déborde que d'un à deux travers de doigts le rebord costal, juste assez pour qu'il

soit sensible à la palpation. Donc, l'hypertrophie splénique n'est pas très notable, et l'on ne saurait la comparer à celle qu'on rencontre dans la leucémie chronique, où il n'est pas rare de trouver de véritables tumeurs, descendant jusque dans la fosse iliaque gauche. Sa consistance est ferme, sans que l'organe donne la sensation d'avoir augmenté de densité.

État de la moelle des os. — Nous savons combien pauvre est la symptomatologie de l'appareil hématopoiétique. Si l'on ne percevait à l'examen physique l'hypertrophie des ganglions ou de la rate malades, l'absence de troubles fonctionnels nous laisserait le plus souvent ignorer leurs lésions. Il en est ainsi pour la moelle des os. Nous méconnaissons la plupart du temps sa participation aux poussées morbides.

Pourtant, ici, l'on trouve parfois relevé, et dès le début de la maladie, des sensations douloureuses, de la faiblesse des jambes. La pression peut réveiller une sensibilité véritable au niveau du sternum, des côtes, des os longs des membres. Ce sont là les seuls symptômes notables et encore manquent-ils dans la plupart des observations. *Pourtant l'anatomie pathologique démontre que la moelle osseuse est toujours touchée.*

Amygdales. — Les tonsilles sont moins constamment atteintes. Frankel n'insiste pas sur elles. Leur hypertrophie n'est notée que dans deux des 17 observations d'Ebstein. Par contre, les amygdales étaient tuméfiées dans 4 des 5 cas de Bradford et Shaw, et deux des trois malades avaient les tonsilles volumineuses.

Mais si le processus leucémique ne frappe pas toujours ces organes, on les trouve fréquemment signalés comme siège de complications secondaires (amygdalite phlegmoneuse, gangrène de l'amygdale) survenant dans le cours de l'affection. Nous avons noté que la leucémie pouvait débuter à leur niveau, il est impossible, pour le moment, d'élucider la nature réelle de l'angine pseudo-membraneuse, observée par nous dans un cas.

Plus rarement, le tissu lymphoïde de la base de la langue

et péripharyngien s'associe aux lésions tonsillaires (Ponfick[1], Senator, Gilbert et Émile Weil).

Intestin. — Les formations adénoïdes de l'intestin (plaques de Peyer, follicules clos) ne sont pas épargnées davantage. Très rarement malades dans la leucémie chronique, elles le sont ici très fréquemment. On les trouve assez souvent hypertrophiées à l'autopsie; les lésions, plus ou moins intenses, peuvent aller jusqu'à l'ulcération. Consécutivement ou simultanément, les ganglions mésentériques se tuméfient.

L'intestin trahit sa participation au processus morbide par du ballonnement du ventre, de la sensibilité abdominale, parfois vive. La diarrhée a été notée dans quelques cas (Kelsch) et plus fréquemment le melæna. Ce dernier symptôme n'indique pas nécessairement l'existence d'ulcérations de l'intestin. Enfin la présence du pus dans les selles (Ebstein) peut encore déceler l'existence de la localisation intestinale leucémique.

Thymus. — Aucun symptôme ne permet, au lit du malade, de reconnaître l'hypertrophie du thymus, que certains médecins ont décrite à l'autopsie. Cette reviviscence pathologique d'un organe évolutif a été observée aussi dans la leucémie chronique.

Lymphomes métastatiques. — Aucun viscère ne se trouve à l'abri des infiltrations lymphomateuses; mais ces dépôts atteignent seulement certains points avec plus de fréquence.

C'est ainsi qu'un des symptômes des plus habituels et précoces est la gingivite.

Gingivite leucémique. — Dans presque tous les cas, les gencives sont augmentées de volume, molles et blanchâtres au début. Bientôt, elles deviennent fongueuses au niveau du collet des dents qui se recouvrent de sanie brunâtre. Spontanément ou sous le moindre traumatisme, elles peuvent devenir le siège d'hémorrhagies abondantes. Dans quelques cas, leur hypertrophie était devenue si considérable qu'on n'apercevait plus les dents que cachées au fond d'un sillon, dans une masse fongueuse. L'haleine est fétide, les dents branlantes; les lèvres sont œdématiées et la tuméfaction

1. PONFICK, *Virchow's Arch.*, Bd 67, S. 369.

s'étend parfois assez loin, à la face, au visage. La mastication est impossible, et si la déglutition devient difficile par suite de l'hypertrophie tonsillaire, le malade laisse écouler de la bouche sa salive, dont la sécrétion est augmentée; l'alimentation ne peut presque plus se faire par voie buccale.

Secondairement, la gangrène peut atteindre ces tissus pathologiques; la destruction se fait de la superficie à la profondeur : il en résulte des ulcérations cratériformes à bords irréguliers, à fond sanieux, mal coloré. Plus rarement, on trouve notées dans les observations des lésions lymphomateuses des joues, de la voûte palatine. Dans notre observation III, le diagnostic fut égaré précisément à cause de l'importance de la lésion palatine, qui constituait une véritable tumeur.

A côté de ces lymphomes, dont l'existence n'a été constatée que rarement dans le cours de la leucémie chronique, on en a signalé dans presque tous les organes. Ce sont eux qui, d'une façon générale, sont responsables des hémorrhagies, si fréquentes dans la leucémie aiguë.

Ainsi, on en trouve dans la muquense nasale, où ils se traduisent par des épistaxis, du gonflement du nez, de la gêne respiratoire, — dans la muqueuse intestinale, dans le poumon, le rein et toute l'étendue de l'appareil urinaire.

On n'a observé qu'assez rarement des nodules néoplasiques du côté de la peau (Seelig[1], Apert[2]), mais les hémorrhagies sous-cutanées et dermiques sont fréquentes.

Les formations lymphomateuses peuvent exceptionnellement atteindre les troncs nerveux. Frankel a vu un cas où la maladie débuta par une paralysie faciale qui persista jusqu'à la mort. Il fut ainsi loisible de constater l'infiltration de la gaine du nerf par les globules blancs.

Dans la leucémie chronique, on n'observe guère de paralysie de cet ordre : Eisenlohr[3] en a rapporté un cas dans les Archives de Virchow, mais la lésion survint pendant une

1. Seelig, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, 1895, Bd 4, S. 537.
2. Apert, Leucocythémie présentant certains caractères spéciaux (*Bull. de la Soc. anat.*, janv. 1898, p. 118).
3. Eisenlohr, *Virchow's Archiv*, Bd 76, S. 50.

poussée aiguë qui vint clore rapidement le cours d'une leucémie chronique.

D'autres paralysies peuvent s'observer dans la leucémie aiguë, elles sont consécutives à des lésions cérébrales. Les hémorrhagies n'épargnent pas le cerveau. Lauenstein[1], Frankel en rapportent des observations. Dans celle de Lauenstein, on transportait le malade à l'hôpital quand il fit subitement une hémiplégie. Dans celle de Frankel, il y eut d'abord une paralysie faciale légère, puis le bras gauche fut atteint; enfin l'hémiplégie se compléta.

La surdité a été rencontrée, résultant des lésions de la 8e paire. L'amaurose peut suivre l'infiltration leucémique de la papille; la rétinite leucémique s'accompagne ou non d'hémorrhagies et se révèle à l'ophthalmoscope. Elle est notée 4 fois dans les 17 observations d'Ebstein. Dans l'observation de Kelsch, elle était bilatérale.

D'après ce court résumé, on peut juger combien multiples sont les symptômes qui, dus aux localisations du processus leucémique, peuvent venir compliquer le tableau clinique et parfois rendre le diagnostic difficile. En toutes circonstances, pour peu qu'un soupçon vienne à l'esprit du médecin sur la nature de l'affection qu'il observe, c'est par l'examen hématologique qu'il pourra éclaircir tous ses doutes.

Examen hématologique. — Parmi toutes les lésions de la leucémie aiguë, ce sont les lésions du sang qui offrent le plus de constance. Elles ne manquent jamais; grâce à elles, on pourra arriver à reconnaître les cas les plus anormaux.

En effet, la formule hématologique, pour complexe qu'elle soit, se montre toujours identique à elle-même.

Dans les observations d'Ebstein, on ne trouve pas encore d'étude qualitative du sang; mais depuis les beaux travaux d'Ehrlich sur les leucocytes, les examens sont généralement pratiqués minutieusement et les lésions, rencontrées par de nombreux auteurs, sont bien celles que nous avons vues alors que nous n'en connaissions pas encore la description donnée par Frankel.

1. Lauenstein, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 18, S. 120.

On trouve à la fois une diminution considérable des globules rouges et une augmentation des globules blancs,

Pour les globules rouges, ce sont les lésions de l'anémie pernicieuse progressive que l'on constate. Ils sont diminués de nombre et disparaissent de jour en jour; la mort survient généralement à un moment où leur quantité n'est plus que d'un million par millim. cube. La valeur globulaire, inférieure d'abord à la normale, 0,3 par exemple, peut atteindre de nouveau l'unité ou la dépasser même. En effet, le sang ne se répare pas; les hématoblastes disparaissent[1]. Aussi trouve-t-on des globules géants. Dans un certain nombre de cas surgissent des globules rouges nucléés; Frankel les a vus une fois nombreux et en karyokinèse. On les voit aussi bien dans la leucémie aiguë de l'adulte que dans celle de l'enfant, et ils ne sont pas constants dans les observations infantiles.

Les globules blancs sont plus intéressants à étudier. Dans les 12 cas de Frankel, dans les observations de Bradford et Shaw, dans de nombreux cas allemands, le nôtre, on a constaté que l'augmentation porte sur le même type globulaire, les éléments mononucléés.

Voici la description que Frankel donne de ces globules blancs : « Ce sont des lymphocytes de grandeurs diverses; ils varient depuis la taille d'un petit globule rouge jusqu'à prendre un volume double ou triple de celui d'un érythrocyte ordinaire.

« Ces leucocytes ont un noyau volumineux, pauvre en chromatine, qui remplit tout le corps cellulaire, laissant seulement un peu de protaplasma visible. Il est généralement rond ou ovale, avec quelquefois une encoche plus ou moins profonde. Cette encoche peut être telle qu'on croit avoir affaire à une division de la cellule et du noyau, dont les deux moitiés sont réunies par un pont. On voit quelquefois d'ailleurs cette division. Ces cellules diffèrent alors des cellules polynucléaires par leur grosseur plus considérable et la pauvreté de leur noyau en chromatine. On ne trouve pas de

1. M. le professeur Hayem, à la suite de notre note présentée à la Société de biologie, a insisté sur ce caractère, très manifeste dans un cas observé par lui (*Soc. de biol.*, déc. 1898).

division de la cellule, qui accompagne ou suit la division du noyau.

« A côté de ces grosses cellules (*hyperplastische lymphocyten*), ayant une fois et demie à deux fois le volume des globules rouges, se montrent les petits lymphocytes qui se colorent bien. Leur nombre est augmenté [1].

« Ces globules blancs ne contiennent pas de granulations d'aucune sorte.

« On ne trouve pas de cellules granuleuses (cellules médullaires de Cornil, médullocèles de Robin, markzellen) dans le sang de ces malades.

« Pas de cellules à granulations neutrophiles ou basophiles.

« Les cellules polynucléaires, à granulations éosinophiles existent peu nombreuses et peuvent être absentes.

« A cette augmentation particulière des leucocytes mononucléaires, il faut opposer l'*extraordinaire diminution des polynucléaires*. La diminution n'est pas seulement apparente, due à l'augmentation des mononucléaires, mais réelle, due à la non-formation ou à la destruction des polynucléaires.

« Trois fois seulement, Frankel put constater, dans les mononucléaires, du sang des figures de karyokinèse, alors qu'on en trouve constamment de nombreuses dans les organes.

« La majorité de ces éléments sont dépourvus de mouvements amiboïdes. »

Telle est la formule hématologique par laquelle le médecin berlinois résume son expérience basée sur 12 observations : l'auteur dit que la leucémie aiguë est une *lymphocythémie*, sans vouloir d'ailleurs assigner à tous ces globules mononucléaires une origine ganglionnaire.

Bradford et Shaw, la majorité des auteurs allemands confirment dans ses grandes lignes cette description.

L'étude hématologique de notre cas, pratiquée d'abord par

1. Dans notre cas, au début alors que les polynucléaires existaient encore, les globulins étaient les 25/48 des grands lymphocytes. Dans un cas de Müller (Leucémie aiguë chez les enfants, *Ahrbreck. f. Heilk*, XLIII, p. 130). Sur 1 184 leucocytes nombrés, on trouve 30 polynucluéaires, 143 globulins et 1 011 gros lymphocytes.

nous, puis par le docteur Jolly, n'est que la copie exacte des examens de Frankel[1].

Deux points spéciaux méritent d'y être relevés. Ce sont :

a) Le degré si faible de la leucocythémie, qui persista pendant toute la durée de la maladie au taux constant de 22 à 27 000.

b) La veille de la mort, les tumeurs ganglionnaires et spléniques s'étant affaissées, le nombre des globules blancs monte à 46 000.

Notre observation montre combien peu considérable est parfois la leucémie du malade. Bien des leucocytoses banales sont plus intenses, et si l'on se contentait d'un simple examen quantitatif des globules blancs, on pourrait se laisser induire en erreur. C'est à un examen qualitatif qu'il faudra toujours recourir dans les cas douteux, avec d'autant plus de raisons que de nombreux cas de purpura hemorrhagica, qui simulent au début la leucémie aiguë, s'accompagnent de leucocytose. Il est rare toutefois que la leucocythémie soit aussi faible que dans notre observation. Frankel n'a rencontré qu'une seule fois le chiffre de 31 000 globules blancs et, s'étonnant de ce nombre, qu'il considère comme extraordinairement faible, cherche à l'expliquer : il faut, dit-il, soit invoquer une leucolyse considérable quelques jours auparavant, soit admettre que les globules blancs ne sont pas encore sortis de leur lieu de formation. *Généralement on trouve des chiffres plus élevés, mais qui n'atteignent pas ceux de la leucémie chronique* (*en moyenne 50 000 à 80 000*). Toutefois, comme la diminution des globules rouges est rapide, le rapport des globules blancs aux rouges est assez fort et croît progressivement jusqu'à la mort.

Un point remarquable est la fragilité des globules blancs de la leucémie aiguë. Dans notre cas, le docteur Jolly n'a pu se faire une opinion sur la motilité de ces cellules, tellement elles s'altéraient facilement. Aussi, sur lame, trouve-t-on des

1. Dans notre observation II, il y avait 42 700 globules blancs, appartenant à la grande variété (?) (G. Lion), et dans l'observation III, l'examen du sang dans les organes montrent un type leucocytaire très semblable à ceux de l'observation I.

leucocytes déformés, et dont le noyau se colore mal. Cette altération, artificielle, semble-t-il, est à rapprocher des altérations qui frappent dans la chlorose les globules rouges. Seuls, dans nos préparations, se fixaient et se coloraient bien les globules rouges et les petits globulins.

D'autres faits intéressants ont été encore observés par Frankel. Chez ces malades, où l'on peut voir la disparition totale de la forme polynucléaire des globules blancs, qu'arrivera-t-il, lorsqu'une complication infectieuse surviendra, déterminant un abcès local? Frankel constata dans un cas une réapparition légère des polynucléaires dans le sang; quant au pus de l'abcès, il se composait uniquement de polynucléaires.

Une femme leucémique subit une infection secondaire à coli-bacille. Au cours de celle-ci, les mononucléaires du sang disparurent presque sans être remplacés par des polynucléaires. Du chiffre de 220 000, les globules blancs tombèrent à celui de 1 200 par millim. cube, et cette brusque leucolyse fut rapidement suivie par la mort[1].

On n'a guère, jusqu'à ce jour, étudié la coagulation *in vitro* et sous le microscope du sang de ces malades. A ce point de vue, notre observation est peu complète. La coagulation était normale dans le cours de l'affection au seul examen que nous pratiquâmes. Il y aurait intérêt à reprendre soigneusement cette étude, surtout au moment des crises hémorrhagiques qui viennent compliquer la maladie.

Signes physiques, fonctionnels et généraux. — Par l'étude des lésions organiques de l'appareil hématopoiétique nous avons, chemin faisant, étudié les symptômes fonctionnels qu'ils nécessitent.

La lésion du sang nous explique l'anémie extrême des malades, les œdèmes, la pâleur des téguments et des muqueuses.

Cette anémie progressive est encore hâtée par les hémorrhagies qui surviennent fréquemment.

1. Eisenlohr, Seelig, Müller, ont vu, dans les mêmes conditions, la même disparition des leucocytes et le retour du sang à un état presque normal; ces brusques modifications précèdent de peu le terme fatal.

Hémorrhagies. — Frankel en fait un des symptômes les plus constants, les plus précoces de la maladie.

On peut les voir dans tous les viscères, et dans chacun d'eux elles se trahissent par des symptômes topographiques spéciaux : paralysies diverses pour la localisation au système nerveux, hémoptysies, hématurie, etc.

Les plus habituelles sont les stomatorrhagies et les épistaxis. Elles sont liées de façon étroite aux infiltrations leucémiques métastatiques.

Il faut bien connaître la tendance hémorrhagique des leucémies aiguës. Frankel rapporte un cas où la mort survint due à une hémorrhagie incoercible, qui suivit l'application d'une ventouse scarifiée. En particulier, il faut s'abstenir de ponctionner la rate. Chez un malade de Hinterburg, la mort suivit une simple piqûre; le même fait fut observé par Westphal dans un autre cas. Mosler en a cité un semblable dans le cours de la leucémie chronique.

Température. — L'affection est généralement fébrile; mais la courbe de la température n'adopte pas de type régulier. Souvent, on observe plusieurs jours apyrétiques, entre deux périodes de fièvre. Pour Frankel, la température ne varierait pas beaucoup pour un même malade; les maxima des uns dépassant 40°, ceux des autres restant au-dessous de 39°. Dans nos trois cas, la température fut toujours très élevée avec grandes oscillations : dans l'observation I, la fièvre était de 40° à l'entrée du malade, elle cessa pendant que l'angine s'améliorait, pour reprendre bientôt jusqu'à la fin, avec de grandes oscillations entre 37° et 39° du matin au soir, puis entre 38° et 40°. Dans d'autres observations elle ne dépassait pas 38°.

On a vu quelquefois, au terme de l'affection, la température tomber au-dessous de la normale : peut-être faut-il accuser une infection secondaire de cette inhabituelle hypothermie.

Urines. — Les urines sont généralement abondantes. Elles oscillent entre 1 lit. 5 et 2 litres. Parfois, on voit leur quantité augmenter vers la fin de la maladie et atteindre le taux de 3 et 4 litres. Leur étude est intéressante.

Jamais on n'y a constaté de sucre. Souvent elles contiennent, mais non constamment, une petite quantité d'albumine. L'urobiline, l'indican y ont été notés.

Nous avons parlé des hémorrhagies qui peuvent se produire par les voies urinaires, symptomatiques d'infiltrations lymphomateuses du rein, du bassinet, de la vessie, de la prostate. On peut donc trouver du sang dans les urines en quantité variable.

Les urines de la leucémie aiguë sont d'une densité élevée, 1,015-1,030, très acides. Dans la plupart des observations, on a noté qu'elles étaient chargées, de couleur souvent foncée. Elles laissent au fond du vase se produire un dépôt rose, surtout formé d'urates. L'acide nitrique y révèle un disque d'acide urique, comme dans la leucémie chronique, mais à un degré beaucoup plus marqué; l'élimination de l'acide urique est augmentée. On trouve facilement dans l'urine de ces malades, qui ne s'alimentent guère que d'un peu de lait, 2 à 3 grammes d'acide urique, tandis que l'urine de l'homme sain n'en contient guère que 0 gr. 4 (Salkowski), 0 gr. 8 (Stadthagen) par 24 heures. Dans un cas de Frankel, le chiffre énorme de 8 gr. 72 d'acide urique est noté pour la nychthémère et l'urine renfermait encore des bases alloxuriques. D'autres fois, l'augmentation d'acide urique n'est que peu considérable.

Le taux de l'urée est plus ou moins élevé : les urines en contiennent jusqu'à 25, 40, 60 grammes, bien que le malade ne s'alimente pas. Cette richesse en matériaux azotés est attribuée à juste titre, semble-t-il, par les auteurs à la destruction des leucocytes, qui est plus ou moins active; elle n'est point en rapport avec leur production exagérée.

Les globules blancs sont en effet riches en nucléine, dont la mise en liberté possède une influence réelle sur l'apparition de l'acide urique dans les urines. Expérimentalement, l'ingestion, l'injection de substances riches en nucléine, telles que le thymus, la rate, etc., augmentent notablement son élimination et déterminent une leucocytose. Dans une observation déjà citée de Frankel, où survint une complication infectieuse et où le chiffre des leucocytes

tomba de 84 000 à 48 000 puis à 13 000, on pratiquait journellement le dosage des matériaux azotés urinaires; on put voir, parallèlement à la leucolyse, l'acide urique dont l'élimination était au début en moyenne de 1 gr. 14 par 24 heures monter à 2 gr. 41, 2 gr. 35, et l'urée, de 16 gr. 50 passer à 22 grammes. L'explication donnée semble donc bien vraisemblable.

Appareil digestif. — De par les lésions buccales et gutturales, qui produisent une dysphagie intense, l'alimentation du malade est devenue difficile. Il s'y prête d'autant moins volontiers que l'anorexie est absolue. Mais les aliments ingérés sont gardés : il n'y a en général ni vomissements ni diarrhée. Celle-ci a été notée, comme accompagnant le mélæna, et symptomatique des lésions du tissu lymphoïde intestinal. La constipation se voit plus fréquemment.

Appareil circulatoire. — De ce côté, on ne trouve guère signalés de souffles organiques et de lésions valvulaires du cœur. L'endocardite végétante, probablement due à une infection secondaire, est notée dans les cas de Senator, de Pollmann. Au contraire, des souffles anémiques ont été trouvés dans les vaisseaux du cou. Le pouls est très rapide, petit et faible, et la mort survient souvent dans le collapsus.

Appareil pulmonaire. — On observe presque constamment une dyspnée intense, qui ne correspond point à des lésions pulmonaires, et peut-être d'origine toxique. La respiration atteint 30 à 35 par minute. On a signalé les foyers de broncho-pneumonie, de la bronchite, la pleurésie séro-fibrineuse au cours de l'affection ; celle-ci peut même débuter par des symptômes pulmonaires.

La gêne respiratoire peut être d'origine laryngée, et l'œdème de la glotte en est responsable, que déterminent les altérations de l'arrière-gorge. Hinterberger fut obligé de pratiquer une fois la trachéotomie d'urgence. Dans notre observation II, l'œdème glottique fit redouter un moment que cette intervention ne fût nécessaire.

Système nerveux. — Outre les symptômes déjà décrits, hémiplégie, amaurose, etc., causés par les hémorrhagies ou des noyaux leucémiques, localisés en des sièges variés, on en

peut encore relever quelques autres, qui ressortissent à l'intoxication générale : ce sont la céphalée, les vertiges, le délire et le coma.

La céphalée marque souvent le début de l'affection et persiste intense pendant tout son cours; les vertiges, les bourdonnements d'oreilles relèvent probablement de l'anémie et trahissent le fonctionnement défectueux du cerveau mal irrigué.

Appareil génital. — Les localisations leucémiques ont été très rarement notées sur le testicule et la prostate. Dans un cas de Guttmann [1], qui évolua en trois semaines chez un enfant de 10 ans, l'auteur insiste sur l'existence, pendant toute la durée de l'affection, du priapisme. On a décrit également le satyriasis dans la leucémie chronique (Salzer). L'auteur explique ce symptôme par la production d'hémorrhagies dans les corps caverneux.

Les métrorrhagies sont rares. La grossesse ne peut poursuivre son évolution quand la leucémie atteint une femme gravide.

Vers la fin de la maladie, le malade devient somnolent; rien de ce qui l'entoure ne l'intéresse plus; rien ne parvient à le tirer de l'état de stupeur où il est plongé. Dans de nombreuses observations, on trouve noté que le malade est dans le coma ou bien qu'il est prostré et endormi. Cet état peut s'accompagner de fièvre élevée ou au contraire d'abaissement de la température. Souvent il est compliqué par du délire, parfois par des convulsions.

Le délire est rarement violent; c'est un délire tranquille, de paroles et non d'action; il n'offre point de caractère professionnel.

Tels sont les symptômes que l'on peut observer dans le cours de la leucémie aiguë. Nous avons dit comment elle pouvait s'installer et combien variable était son mode de début. Le tableau clinique peut être aussi assez multiple d'aspect. Tous les symptômes décrits ne se rencontrent pas constamment; leur groupement est toutefois caractéristique.

L'évolution de la maladie est fatale. Jamais on n'a observé

1. GUTTMANN, *Berl. klin. Woch.*, *loc. cit.*

de passage à l'état chronique, jamais on n'a signalé de guérison. La mort survient soit au milieu de symptômes cérébraux (état comateux avec délire), soit dans le collapsus cardiaque; elle peut être hâtée par une complication.

Complications. — Les complications qui peuvent survenir sont de plusieurs ordres. Ce sont les hémorrhagies et les infections secondaires.

Nous avons déjà signalé un cas où la mort suivit l'application d'une ventouse scarifiée, due à une hémorrhagie incoercible, ou résulta de la ponction de la rate. D'autres fois, au cours d'un mélæna, d'une épistaxis profuse, la syncope vient emporter le malade.

Les complications infectieuses qui s'observent au cours de la leucémie aiguë atteignent surtout la cavité buccale et les ganglions du cou : ce sont l'amygdalite suppurée, — l'adénophlegmon sous-maxillaire ou cervical. Ce sont là de beaucoup les suppurations les plus fréquentes. On a signalé encore un abcès du rein à coli-bacille (Frankel), — la pleurésie purulente, les abcès du poumon (Hintze[1]). Dans notre observation II, la veille de la mort survint une phlébite crurale.

Avec les suppurations, les complications gangreneuses ont surtout été signalées. Ici encore, ce sont les gangrènes des joues, des lèvres, des amygdales, du pharynx qui sont les plus fréquentes. Dans un cas, on observa une colite gangreneuse. Leube et Fleischer[2] ont observé la gangrène de la peau qui nécessita l'amputation de la cuisse gauche, opération à laquelle le malade ne survécut que quelques jours, et à l'autopsie l'on découvrit des ulcérations stomacales.

Nous avons étudié les nombreux symptômes qui peuvent apparaître au cours de la leucémie aiguë. Tous n'existent pas chez chaque malade. Dans leur groupement clinique, nous sommes en droit de décrire plusieurs formes à cette affection.

A. *Forme typique.* — Dans cette forme, la leucémie évolue rapidement, mais les symptômes physiques se mon-

1. Hintze, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 53, S. 377.
2. Leube et Fleischer, *Virchow's Arch.*, Bd 83, S. 124.

trent dès le début et sont suffisamment accusés, pour que le diagnostic de leucémie soit facilement posé. Le malade offre des tumeurs ganglionnaires, splénique, de grosses amygdales comme dans la leucémie chronique. Mais l'affection est fébrile, l'anémie intense; les symptômes hémorrhagiques surviennent sur la fin de l'affection, peu de jours avant la mort qu'elles hâtent.

B. *Forme hémorrhagique.* — Ici, dès le début, le malade présente le symptômes d'une anémie grave, pâleur livide, faiblesse si considérable que le malade est obligé de s'aliter. En même temps, des hémorrhagies profuses apparaissent, l'épistaxis, la stomatorrhagie, le purpura. Les ganglions, la rate ne sont que peu tuméfiés. Ce type simule l'anémie pernicieuse progressive, et les purpuras infectieux.

C. *Forme pseudo-scorbutique ou bucco-pharyngée.* — Dans cette forme, les mêmes symptômes peuvent se montrer qu'au cours de la précédente. Mais les lésions gingivales sont très accusées; d'autres fois ce sont les amygdales, les joues qui sont le plus atteintes.

L'attention du médecin est attirée sur les lésions bucco-pharyngées qui, prédominantes, peuvent l'induire en erreur. Ces deux formes et surtout la dernière sont d'un diagnostic plus difficile que la première, et c'est leur existence qui explique que la leucémie aiguë a pu souvent passer inaperçue.

Tels sont les principaux aspects sous lesquels on peut voir apparaître la leucémie aiguë. Il faut savoir toutefois que ce groupement symptomatique n'est pas fixe, et que ces diverses formes peuvent se mélanger les unes avec les autres et se confondre plus ou moins.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'existence de la leucémie aiguë présente des difficultés très inégales. Lorsqu'on se trouve devant un malade atteint d'adénites multiples et d'une grosse rate, il est facile, pour peu qu'on y pense. Parfois, en effet la leucémie aiguë rappelle assez bien le tableau de la leucémie chro-

nique, on fait alors un examen du sang et le diagnostic est confirmé.

Mais ce n'est pas ainsi que se présentent le plus souvent les malades, ils se plaignent seulement de grande fatigue, offrent des symptômes d'anémie grave, du purpura, des hémorrhagies orificielles.

D'autres fois comme dans l'une de nos observations, c'est une stomatite avec un état infectieux, qui peut induire en erreur, et cela, d'autant plus facilement, que la tuméfaction splénique ou ganglionnaire est souvent peu marquée.

On devra faire le diagnostic différentiel avec de nombreuses affections. Il est possible, facile même.

Voici ce que disent Bradford et Shaw : « Notre premier cas fut découvert par hasard à la suite d'un examen de sang. Par contre, nos quatre autres cas furent reconnus immédiatement; car ils présentaient tous entre eux une remarquable similitude clinique. » Et en effet, tous leurs cas sont identiques à notre observation 1 et à la plupart des observations de Frankel.

On ne confondra pas la leucémie aiguë avec les *purpura hemorrhagica primitifs ou secondaires.* Ces derniers sont plus faciles à dépister à cause de l'affection protopathique; ils résultent de toxémies ou de septicémies, et s'accompagnent de troubles de la coagulation du sang. Il faut savoir qu'au cours de ces purpuras la leucocytose a été souvent observée, mais elle y est due à une augmentation des polynucléaires. Le *purpura exanthématique*, au cours duquel les douleurs arthropathiques constituent un symptôme important, est peu hémorrhagique généralement. Le *purpura infectieux* évolue comme une septicémie, et se complique souvent de suppurations. Ces différentes formes de purpura peuvent être avec la leucémie aiguë d'un diagnostic délicat.

Chez l'enfant, où l'affection se rencontre avec une certaine fréquence, il faudra la différencier de la *maladie de Barlow*, avec laquelle elle n'offre que peu de rapports, mais surtout de l'*anémie splénique de Luzet*[1]. Cette dernière atteint surtout le nourrisson, les hémorrhagies y sont peu fré-

1. Luzet, Des anémies infantiles, th. Paris, 1891.

quentes. Il y a une grosse tumeur splénique, et les ganglions n'y sont pas tuméfiés. Mais la marche en est souvent rapide et on l'a vue se transformer en leucémie.

Le *scorbut* se rapproche davantage du tableau clinique de la leucémie. Crises hémorrhagiques, stomatite, un état d'anémie marquée, ce sont là assez de symptômes communs entre les deux maladies pour en rendre le diagnostic différentiel difficile.

Mais dans le scorbut les gencives sont rougeâtres et saignantes, leur aspect diffère de celle des leucémiques. L'étude du système lymphatique et en dernier lieu du sang résoudra la question. Chaque fois, dit Hinterberger, qu'on se trouve en présence d'une *affection buccale ou gingivale*, dont l'étiologie ne sera pas nette, à qui l'on ne saurait assigner une cause toxique ou infectieuse déterminée, on pratiquera l'examen du sang pour ne pas passer à côté de la leucémie aiguë. L'étude des plaquettes colorées évitera de même la confusion avec l'*anémie pernicieuse progressive*, les *chloroses graves*, qui ont toute une série de signes communs.

Dans notre observation I, le diagnostic fut hésitant à l'entrée du malade entre la leucémie aiguë et le *chancre syphilitique* de l'amygdale. Un moment même on envisagea pour l'éliminer aussitôt la possibilité d'une *angine diphtérique*. Dans certains cas, en présence d'*angines à allures infectieuses*, d'*angines gangreneuses*, on pourra penser à la leucémie aiguë et pratiquer l'examen du sang. Il ne faut pas faire de confusion avec des *maladies infectieuses* où se produisent les leucocytes importantes, telle l'*ostéomyélite aiguë*. Un examen clinique attentif suffit généralement ; en tout cas ; l'étude qualitative du sang empêcherait cette erreur. Le diagnostic le plus difficile est celui de la *pseudo-leucémie aiguë*. Les auteurs allemands appellent ainsi la *lymphosarcomatose* à marche rapide. Celle-ci peut en effet avoir une évolution aiguë et se présenter sous des aspects très analogues à ceux de la leucémie aiguë. Elle n'en différerait que par l'absence de lésions sanguines. Un certain nombre de cas de cette pseudo-leucémie ont été attribués à une *tuberculose ganglionnaire granulique*.

En résumé, l'examen clinique seul ne permet pas toujours le diagnostic de la leucémie aiguë, il faut le compléter par une étude soigneuse du sang.

PATHOGÉNIE

Avant d'étudier la nature et de rechercher la cause réelle de la maladie, il convient d'examiner des relations qui unissent la leucémie aiguë et la leucémie chronique. Peut-on faire rentrer ces deux formes cliniques dans le même cadre, et n'a-t-on point affaire à deux affections complètement différentes?

Relations entre la leucémie aiguë et la leucémie chronique. — En effet, la leucémie aiguë a un début le plus souvent soudain, une marche rapidement fatale, un complexus symptomatique particulier, enfin une formule hématologique spéciale. N'est-ce point assez pour la séparer de la cachexie lente qu'est la leucémie chronique?

Cela est vrai; mais aussi il faut dire que tous les symptômes qui se groupent en si peu de temps pour constituer la forme aiguë peuvent apparaître dans la leucémie chronique et il n'est pas un seul d'entre eux qui n'ait été signalé dans le cours de cette affection. D'autre part, il n'est pas exceptionnel de voir la leucémie chronique changer d'allures, prendre une évolution rapide : la fièvre s'allume, la faiblesse et l'anémie augmentent brusquement, les hémorrhagies surviennent et la mort ne tarde pas à terminer la scène, soit par une complication, soit au milieu d'un état ataxo-adynamique.

En somme, on peut dire alors que la leucémie chronique s'est terminée en leucémie aiguë.

De par la clinique on n'a donc pas le droit de séparer de façon absolue la forme aiguë de la forme chronique. L'anatomie pathologique fournit-elle de plus précieuses ressources? nous avons décrit, après Frankel, Bradford et Shaw, une formule hématologique spéciale à la leucémie aiguë.

Diminution croissante des globules rouges, globules géants, globules rouges nucléés; diminution allant jusqu'à

la disparition des polynucléaires. Diminution ou état normal des éosinophiles. Pas d'apparition de globules blancs à granulations basophiles ou neutrophiles. Augmentation plus ou moins forte des grands leucocytes mononucléaires et des globulins.

L'on doit se poser aussitôt deux questions :

Cette formule est-elle constante dans la leucémie aiguë?

Appartient-elle en propre à cette affection; ne peut-on l'observer dans la leucémie chronique?

On ne peut répondre de façon absolument catégorique ni à l'une ni à l'autre.

Il semble bien que, dans la très grosse majorité des cas, on trouve bien la formule hématologique décrite par Fränkel. Dans presque toutes les observations publiées depuis les travaux d'Ehrlich, où l'examen du sang fut pratiqué avec soin, se trouve notée la même lésion; ce sont celles d'Obratzow, de Miur, d'Askanasy, d'Hinderburg, de Guttmann, de Hintze, de Westphal, de Nobel, celles de Bradford et Shaw, la nôtre. On doit surtout attacher du prix aux examens de sang faits par le même auteur (Frankel) sur neuf malades différents.

Mais il y a quelques discordances et l'on doit rechercher les raisons qui ont pu les produire. Askanasy[1], après avoir décrit avec soin les globules blancs qui s'observaient dans son cas, les appelle des markzellen, alors qu'ils ne possèdent pas les caractères habituels des cellules nées dans la moelle osseuse. Aussi Frankel les fait-il rentrer dans la catégorie des lymphocytes. Askanasy[2] reproche alors à Frankel d'appeler lymphocytes d'autres cellules que les petits globulins et les petits mononucléaires; les lymphocytes constituent, dit-il, un groupe bien défini et l'on n'a pas le droit d'y faire rentrer, malgré les formes de transition, les grands globules blancs mononucléés.

Le reproche nous semble juste et tomber aussi bien sur Askanasy que sur Frankel, aussi avons-nous compté comme éléments mononucléés tous les globules blancs anormaux

1. Askanasy, *Virchow's Archiv*, Bd 137, S. 1.
2. Askanasy, *Deut. med. Woch.*, 1895, S. 872.

à noyau unique. Il ne faut pas préjuger de l'origine des globules blancs par le nom que l'on leur donne ; ce qui rend pénible et obscur l'étude de la leucémie en général et de la leucémie aiguë en particulier, c'est la richesse extraordinaire de la synonymie et les différences de classification des auteurs. Aussi le mieux, nous semble-t-il, est de ne pas donner de nom à la majorité des leucocytes pathologiques et de les décrire en se servant des caractères respectifs, de leur noyau, de leur protoplasma, de leurs granulations.

Ainsi, en ce qui concerne la leucémie aiguë, à l'exception des globulins qui sont plus ou moins abondants, et d'un type bien reconnaissable, on constatait dans notre cas les éléments mononucléés de taille diverse, avec plus ou moins de protoplasma, sans granulations, un noyau peu colorable et toutes ces cellules étaient reliées les unes aux autres par des transitions insensibles. A-t-on le droit de les appeler tous lymphocytes, comme Frankel, Bradford et Shaw, le font? Cette dénomination est mauvaise, puisqu'elle prête à la confusion. On trouve d'ailleurs dans la numération à cause des formes de passage une difficulté considérable à savoir à quelle classe appartient un globule blanc : est-ce un moyen, un grand lymphocyte? Aussi avons-nous compté comme éléments mononucléés tous les leucocytes qui n'étaient pas les globulins sans nous occuper de leurs dimensions.

Mais à côté de discordances touchant les points de détails, il y en a de plus profondes. Plusieurs auteurs, English, Eichhorst, Hans Leyden, Ambros, Hinterberger, et tout récemment Hirchlaff[1] ont vu des cas de leucémie à marche aiguë dont la formule hématologique semble différente. Dans le cas de Leyden[2], il y avait 400000 globules blancs : beaucoup de polynucléaires, beaucoup de mononucléaires sans granulations, des leucocytes éosinophiles. Hinterberger[3] décrit la majorité de ses globules comme volumineux et possédant plusieurs noyaux ; dans l'observation d'Eichhorst[4]

1. Hirchlaff, *Soc. méd. interne de Berlin*, 11 juillet 1898, *in Sem. méd.*
2. Hans Leyden, th. Berlin, 1890.
3. Hinterberger, *loc. cit.*
4. Eichhorst, *loc. cit.*

les globules ont de deux à quatre noyaux. English[1] aurait vu un cas de leucémie médullaire pure évoluer en 12 jours. Ambros[2] a observé un cas où les mononucléaires étaient en majorité, mais les polynucléaires étaient nombreux et les éosinophiles augmentés de nombre. Récemment encore, Hirchlaff[3], à la Société de médecine interne de Berlin, a rapporté un cas très anormal de leucémie aiguë, où l'augmentation du nombre des leucocytes porta d'abord sur les mononucléaires; puis les polynucléaires se multiplièrent, si bien qu'au moment de la mort ils étaient aussi nombreux que les éléments mononucléés.

On peut avec Frankel élever des objections contre la majorité des observations; mais il est difficile de les rejeter toutes du cadre de la leucémie aiguë, si bien qu'on en arrive à faire quelques réserves sur la constance de la formule hématologique au cours de cette affection.

Parfois la lésion sanguine de la leucémie aiguë semblerait se rapprocher de celle de la leucémie chronique, où toutes les formes leucocytaires sont augmentées, tant les polynucléaires que les mononucléaires. Dans celle-ci, on trouve un nombre considérable de cellules éosinophiles et de mononucléaires à granulations neutrophiles. Suivant la prédominance des variétés de globules on a voulu constituer deux formes de leucémie chronique, la forme médullaire où tous les leucocytes, polynucléaires, mononucléaires, les éosinophiles sont augmentés de nombre et où apparaissent les leucocytes à granulations neutrophiles et basophiles, et la forme liéno-ganglionnaire où la surproduction est due aux leucocytes mononucléaires sans granulations.

De toutes façons, même si on arrivait à cette conclusion que dans l'étiquette de la leucémie aiguë, on range plusieurs modalités pathologiques différentes, il faudrait admettre que le type hématologique de Frankel correspond à sa forme clinique de beaucoup la plus fréquente, et mérite ainsi une place spéciale dans les descriptions.

1. English, *loc. cit.*
2. Ambros, th. Munich, 1893.
3. Hirchlaff, *loc. cit.*

Nous avons vu que le type hématologique de la leucémie aiguë ne serait pas constant.

Lui est-il réservé en propre?

Certains auteurs ont voulu confondre les lésions de la leucémie aiguë avec celles de la leucémie ganglionnaire et identifier la lésion hématologique des deux formes.

Nous ne croyons pas ce rapprochement justifié. Dans une observation inédite de Jousset, de leucémie liéno-ganglionnaire où la moelle osseuse resta absolument intacte, la malade avait une rate et des ganglions très volumineux. L'affection évolua d'ailleurs rapidement, 2 mois environ. Dans le sang, l'augmentation des leucocytes était *énorme*, 300 000 et le rapport aux globules rouges était de 1/10; l'augmentation portait uniquement sur les mononucléaires, mais *surtout les globulins*. On trouvait relativement peu de grands mononucléaires à gros noyau. De plus, les lésions des globules rouges n'étaient pas celles d'une anémie progressivement croissante.

Il nous semble donc qu'on n'est pas en droit de vouloir confondre les formules hématologiques de la leucémie aiguë et de la leucémie ganglionnaire.

Frankel assure n'avoir jamais rencontré personnellement ni trouvé dans la science de cas de lymphocytémie pure, évoluant chroniquement.

Une observation de Van der Wey[1] est assez topique à cet égard. Il s'agit d'un cas de leucémie chronique où les leucocytes polynucléaires et les mononucléaires granuleux prédominaient. Six semaines avant la mort, l'affection prit une marche aiguë, en même temps que survenaient des symptômes hémorrhagiques. L'auteur vit alors la formule sanguine se modifier; la diminution des globules rouges fut progressive, l'augmentation des globules blancs porte désormais sur les mononucléaires. C'étaient des lymphocytes volumineux sans granulations neutrophiles, et les polynucléaires tombèrent de 30,5 à 3,7 p. 100. En même temps que se modifiait l'évolution de la maladie, la formule sanguine se transformait.

1. Van der Wey, *Deut. Arch. f. klin. Med.*, Bd 57, p. 287.

D'une façon générale, il semble bien que le type sanguin soit symptomatique d'une forme à marche rapide et d'un pronostic grave.

Ainsi, la clinique nous montre des relations intimes entre la leucémie aiguë et la leucémie chronique. Mais, si la transformation de la leucémie chronique en leucémie aiguë a été observée, on n'a point encore signalé le passage inverse.

En somme, on est assez bien en droit de croire, dans l'ignorance où nous sommes des causes réelles de la leucémie chronique et de la leucémie aiguë, qu'elles ne sont que des modalités de la même affection. On pourrait admettre, par exemple, que le facteur causal de la leucémie, suivant l'intensité plus ou moins grande de son action, pourrait déterminer la forme aiguë ou la forme chronique. Cliniquement, la leucémie aiguë diffère moins de la leucémie chronique, que la granulie de la phthisie pulmonaire. Toutefois, il ne répugne pas davantage d'admettre la possibilité d'un agent spécial.

Pas plus qu'on ne peut élucider complètement les rapports du mycosis fongoïde, de la lymphadénie et de la leucocythémie[1], à l'aide de nos ressources actuelles, pas plus on ne peut déterminer exactement les relations qui unissent les diverses formes de la leucémie. Ce ne sont pas là des questions d'anatomie pathologique ou de clinique même, c'est un problème étiologique, et seule la connaissance des causes pourra en amener la solution.

Nature de la leucémie aiguë. — De nombreux autours se sont depuis longtemps efforcés de démontrer l'origine infectieuse de la leucémie. Ils espéraient en déterminant un genre hautement différencié, expliquer, reproduire cette curieuse affection.

Il n'y a donc rien d'étonnant que les cas de leucémie aiguë aient été étudiés à ce point de vue. En présence de cette affection, à début brusque, à évolution rapide, s'accompagnant d'hémorrhagies, de fièvre, d'état typhoïde, ou ataxo-

1. Leredde et Émile Weil, Rapports du mycosis, de la lymphadénie et de la leucémie (*Arch. de méd. exp.*, 1898, n° 1, p. 124).

adynamique, avec engorgement de la rate, des ganglions, il est presque impossible de se défendre de l'impression qu'on a affaire à une maladie infectieuse.

Ebstein le premier l'a dit : « Il y a quelque chose de spécial, une cause spécifique, qui détermine le processus leucémique. Que cette cause ne relève pas d'une prédisposition individuelle, héréditaire ou acquise, mais soit de nature infectieuse, c'est ce qu'on est en droit de penser d'après le tableau clinique de la leucémie aiguë. Mais actuellement, on ne peut pas aller plus loin. »

Non seulement la clinique, mais l'anatomie pathologique plaide dans le même sens. Le tube digestif, dans la leucémie aiguë, offre des lésions constantes, comme s'il était la porte d'entrée du virus. Tout l'appareil ganglionnaire est pris dans son ensemble, mais ses parties sont touchées d'une façon variable, comme si les points d'infection originels étaient multiples. Le plus souvent, ce sont les ganglions du cou qui offrent le maximum de lésions; ce qu'explique l'intensité des lésions bucco-gutturales.

La leucémie aiguë serait donc une maladie infectieuse. Mais on a été plus loin. Obratzow a soutenu la possibilité d'une contagion directe [1] : « Un chirurgien, qui avait soigné un homme atteint de leucémie aiguë, tomba malade au bout de 40 jours, et la mort survint 17 jours après l'apparition du premier symptôme. » Il y aurait eu dans ce cas une infection directe et l'incubation de la maladie serait de 5 à 6 semaines.

Plusieurs fois, on a signalé la simultanéité de cas de leucémie dans une même famille.

A côté des faits ordinaires, qui évoluent en l'espace d'un mois et demi à deux mois, on voit parfois des cas suraigus (*leukæmia acutissima*) où le virus (?) semble exalté au point le plus haut : ceux de Litten, Guttmann se sont terminés par la mort au 4e et 5e jour.

Aussi a-t-on recherché des germes dans le sang et les

1. Casati observa une leucémie splénique chez une fillette de 10 ans dont le père et la grand'mère avaient la même maladie. Biermer vit deux sœurs, Eichhorst, un père, deux fils succomber en même temps de leucémie. (Cités par Pawlowsky, *Deut. med. Woch.*, 1892.)

organes des leucémies aiguës. Comme dans les formes chroniques, ce sont des agents très divers qu'on a rencontrés. Dans un cas, Hinterberger a tiré des ganglions du cou et du foie des staphylocoques et des streptocoques; mais l'existence d'ulcérations buccales enlève beaucoup de valeur à cette constatation. Podwyssotsky, qui fit l'étude bactériologique des deux cas d'Obratzow, trouva, pour le premier, dans la rate des micro-organismes; dans le second, un ganglion du cou, qu'on extirpa, contenait des microbes. Hintze, chez un malade, où à l'autopsie l'on trouva deux petits abcès du poumon, avait tiré pendant la vie un staphylocoque du sang et des organes. Osterwald[1], au cours d'un cas aigu, vit dans les viscères et les ganglions un microcoque. Quatre fois sur huit cas examinés à ce point de vue, Frankel constata des germes.

Une fois, il trouva pendant la vie, dans le sang, le bacterium coli; à l'autopsie, il y avait dans les organes, outre le coli, une sarcine. Dans un cas, il s'agissait d'un microbe non classé, et, dans le dernier, le sang et les organes contenaient un staphylocoque, les amygdales renfermaient staphylocoque et streptocoque; le sang pendant la vie était resté stérile.

Il faut probablement considérer ces germes comme symptomatiques d'une infection secondaire à point de départ digestif. Toutefois, Pawlowsky aurait, dans plusieurs cas, retrouvé un même micro-organisme non classé, dont il fait l'agent étiologique véritable de l'affection.

Mais, dans la majorité des cas, les auteurs n'ont point trouvé de micro-organismes. Frankel dans 4 cas sur 8, Westphal, Guttmann et Litten dans des cas suraigus n'ont rien obtenu de l'ensemencement du sang, de la rate et de la moelle des os. Il en était de même dans une observation d'Askanasy. L'examen direct du sang, des viscères, ne montre généralement pas, sur lames, de micro-organismes. Dans deux de nos cas, nous n'avons rien obtenu en faisant des cultures du sang et en ponctionnant la rate pendant la vie, mais nous

1. OSTERWALD, *Von Gräfe's Archiv f. Ophthalm.*, Bd 27, S. 203 (cité par Frankel).

ne fîmes que des cultures aérobies (bouillon, gélose, liquide pleurétique humain).

Il faut faire remarquer toutefois que dans aucune observation, on ne trouve signalé l'essai de cultures anaérobies. C'est elles qu'il faudrait faire, et autant que possible sur des milieux tirés du corps humain.

Au congrès de Wiesbaden, Mannaberg[1] communiqua l'histoire d'une leucémie aiguë qui dura 5 semaines. Dans ce cas, il vit dans le corps des lymphocytes des corpuscules incolores, dont certains à la chaleur montraient des mouvements amiboïdes. La coloration prouva qu'il ne s'agissait pas de dégénérescence cellulaire et l'auteur croit à l'existence d'hématozoaires.

L'inoculation directe du sang à l'animal, la greffe d'organes leucémiques, l'injection de cultures de microbes tirées des viscères n'ont jamais donné de résultats, quoique ayant été souvent tentées.

Vehsenmeyer[2], à ce point de vue, insiste sur ce fait que les savants ont malheureusement pris trop souvent le lapin comme animal d'expérience. Ce mammifère semble en effet posséder une immunité naturelle. Parmi les rongeurs, il n'y a guère que la souris[3] qui soit quelquefois atteinte spontanément de leucémie. Il faut choisir de préférence des animaux chez qui l'affection peut s'observer : les chiens, et surtout les vieux chiens en meurent parfois, le chat rarement. Enfin, on l'a signalée chez le cochon, le veau, le cheval. Le chien est l'animal de choix auquel il faut avoir recours pour l'expérimentation.

Nous avons déjà dit qu'on a observé la leucémie aiguë chez des femmes enceintes. Hilbert et Green, qui en ont rapporté chacun une observation, ne signalent pas que les fœtus aient présenté des lésions de même nature que celles de leur mère. Par contre, dans l'observation de Pollmann, où l'enfant mourut à l'âge de 6 semaines avec le syndrome de la leucémie aiguë, la mère n'avait aucune lésion de l'appareil

1. MANNABERG, *Congrès de méd. int.* tenu à Wiesbaden, 1896.
2. VEHSENMEYER, *Munch. med. Woch.*, 1893, n° 30, S. 564.
3. EBERTH, *Arch. f. pathol. anat.*, 1878 et FAJERSZTEIN et KUCZYNSKI, *Gazetta Lekarska*, 1892, n° 30. Trois cas de leucémie chez mus musculus.

hématopoiétique ni du sang ; sa grossesse avait seulement été pénible au début, et l'enfant, outre les lésions de la leucémie, présentait des végétations sur les valvules tricuspides. Dans les cas très incomplets de leucémie fœtale de Siefart, Iaksch, Sänger, les parents n'étaient pas atteints de la même maladie ; dans ces observations, les mères étaient hydropiques et albuminuriques ; il y avait de l'œdème et de l'anémie du placenta et les fœtus étaient à la fois hydropiques et leucémiques.

La théorie infectieuse n'ayant pas élucidé le problème pathogénique, certains auteurs ont eu recours à d'autres hypothèses. Ils considèrent la leucémie aiguë comme une intoxication. Le tube digestif en serait le point de départ ; il s'y élaborerait des albuminoïdes, qui agiraient puissamment et de façon vicieuse sur les leucocytes et les organes hématopoiétiques. Cette hypothèse repose sur deux ordres de faits. On sait d'une part la fréquence avec laquelle le tube digestif est atteint dans la leucémie aiguë ; on connaît d'autre part l'existence constante de la leucocytose, résultant de la digestion. Köttnitz[1] suppose que le tube digestif des leucémiques a perdu la capacité de transformer les peptones, d'où résulterait une peptonhémie. Un certain nombre d'expériences explique cette supposition. Löwit[2] a produit chez les lapins par injection intra-veineuse de peptones une leucolyse suivie d'une importante leucocytose.

Il pourrait y avoir ici une intoxication continue, déterminant une leucocytose et une leucolyse durable, d'où résulterait l'hypertrophie des organes hématopoiétiques. La théorie de l'auto-intoxication permettrait-elle d'expliquer non seulement les modifications quantitatives mais encore qualitatives de la leucocytose ?

Il n'est pas probable que cette hypothèse réponde à la réalité des faits.

1. Köttnitz, *Berl. klin. Woch.*, 1895, n° 35.
2. Löwit, *Studien z. Physiologie und Pathologie des Blutes u. der Lymphe*, Iéna, 1892.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions de la leucémie aiguë sont assez nettes pour que le diagnostic de la maladie soit possible, par l'examen anatomique. Plusieurs fois, une erreur clinique fut rectifiée à la table d'autopsie.

L'aspect du sang n'est pas caractéristique, et ce n'est pas lui qui permettra en général de soupçonner la nature de l'affection. Il est le plus souvent rouge, quelquefois couleur de framboise.

Les hémorrhagies, dont l'importance clinique est si considérable, se retrouvent plus ou moins étendues, plus ou moins multiples, sur le cadavre. Aucun organe n'est épargné. Ce sont des hémorrhagies viscérales, cutanées, muqueuses. Dans plusieurs cas, la mort survint par hémorrhagie cérébrale. Les ecchymoses sont de règle dans les séreuses : hémorrhagies péritonéales, pleurales, péricardiques.

Les lésions du système lymphatique ont plus d'importance. Les ganglions forment des tumeurs, non fusionnées entre elles, de grosseur variable. Ils sont beaucoup plus petits que dans la leucémie chronique.

La totalité est généralement atteinte, mais de façon irrégulière, atypique. Les ganglions périphériques sont assez durs, les viscéraux plus mous. Ils sont gris ou rougeâtres, suivant qu'ils sont plus ou moins congestionnés : la congestion peut aller jusqu'à l'hémorrhagie.

La rate est toujours augmentée de volume, mais elle ne forme jamais une tumeur comme dans la leucémie chronique. Sa consistance est plus molle; sa longueur ne dépasse pas 20 centimètres. Son poids oscille entre 200 et 400 gr. La section en est uniformément gris rougeâtre. La pulpe est élastique, non diffluente. Parfois les corpuscules de Malpighi sont plus remarqués que dans les rates normales.

La moelle des os est toujours malade; mais ses lésions sont plus ou moins accusées. Presque toujours, elle est d'un rouge cerise intense, et d'aspect gélatineux; parfois elle est

seulement rosée. Dans quelques cas exceptionnels, elle garderait la couleur de la moelle graisseuse. On a noté qu'elle pouvait avoir l'apparence pyoïde. Benda trouve que ces lésions sont intermédiaires entre celles de l'anémie pernicieuse progressive et celles de la leucémie chronique, et se rapprochent même davantage des premières.

Les amygdales sont aussi souvent touchées dans la leucémie aiguë. Nous avons déjà insisté beaucoup sur ce point. Elles participent au processus leucémique au début; plus tard, elles sont souvent atteintes par des lésions secondaires infectieuses ou gangreneuses. Dans notre cas, à l'autopsie, les tonsilles avaient complètement disparu, et il ne restait à leur place qu'un peu de tissu sanieux abondant. Au microscope, on ne retrouvait la structure lymphoïde de l'organe que dans une très petite épaisseur; toute sa partie superficielle se colorait en masse par l'éosine, on n'y reconnaissait plus de structure cellulaire, mais elle contenait de nombreux micro-organismes.

Le tissu lymphoïde de la base de la langue, les follicules clos péripharyngiens, les plaques de Peyer intestinales, sont souvent hypertrophiés. Des lésions ulcéreuses et nécrotiques ont été également notées à leur niveau.

La réapparition du thymus, signalée par quelques rares auteurs dans la leucémie chronique, est assez fréquente dans la forme aiguë. Guttmann, Nobel, Obratzow, Hinderburg, Seelig ont rapporté son existence dans leurs observations. Bradford et Shaw l'ont trouvée dans les quatre autopsies qu'ils ont pratiquées, et dans un cas l'organe mesurait 9 cm. sur 4 cm.

Les lymphomes métastatiques existent dans presque tous les cas; nous les avons déjà étudiés au chapitre clinique et insisté sur les multiples symptômes qu'ils pouvaient faire apparaître suivant leurs diverses localisations. Le plus souvent ils sont petits et se reconnaissent seulement à l'examen microscopique. C'est à leur niveau que se produisent les hémcrrhagies; ils en sont la base anatomique. Dans la forme aiguë, la gingivite leucémique est extrêmement fréquente; l'infiltration porte surtout sur la muqueuse et ses

parties sous-jacentes; le périoste du maxillaire est toujours intact.

La joue, le palais peuvent être atteints; tous ces lymphomes sont fréquemment le siège des lésions gangreneuses secondaires, qui elles aussi sont responsables des hémorrhagies. Les lymphomes peuvent envahir les nerfs (rétine, nerfs cérébraux); on les a constatés dans tous les organes, foie, poumon, plèvres, cœur, reins, bassinet, uretère, prostate, testicule, peau. Dans le foie, où ils sont fréquents, on peut les confondre macroscopiquement avec des foyers de dégénérescence graisseuse.

Des modifications microscopiques accompagnent les changements que nous venons de décrire.

Nous ne reviendrons pas sur les lésions hématologiques.

L'étude que nous en avons faite, en clinique, nous en dispense.

Dans les lymphomes métastatiques, nous trouvons également les formes mononucléaires observées dans le sang. Mais parfois, on peut y constater des leucocytes en karyokinèse, alors qu'on n'en rencontrait pas dans la circulation. Benda prétend que les cellules endothéliales des veines peuvent prendre part aux processus de formation des lymphomes; la participation de l'endothélium des vaisseaux expliquerait encore la facilité avec laquelle se produisent les hémorrhagies. A côté de la production de lymphomes véritables, il faut noter la simple infiltration leucémique des capillaires, telle qu'on la rencontre dans le foie.

Les lésions de la rate, des ganglions, de la moelle des os constituent le substratum anatomique de l'affection. Nous sommes obligés faute d'un assez grand nombre de cas personnels de nous en rapporter aux auteurs qui ont pu en colliger beaucoup.

C'est ainsi que Benda [1] prétend qu'il y a deux types anatomiques différents : dans l'un, tous les organes hématopoiétiques tuméfiés ne présentent qu'un seul élément cellulaire, identique à celui que nous avons vu circuler sous le sang ;

1. Benda, *Cong. all. de méd. int.*, Berlin, 9-12 juin 1897.

dans l'autre, tandis que cette cellule se retrouve dans les ganglions et la rate, la moelle des os s'offre sous un aspect différent. Dans le seul cas dont nous ayons pu faire l'étude anatomo-pathologique complète, tous les organes présentaient la même structure cellulaire, à de petites dissemblances près.

Ganglions. — L'architecture normale est complètement perdue dans la majorité des ganglions; car les lésions ne les frappent pas tous également. Dans notre cas, les ganglions les plus atteints sont ceux du cou et ceux du mésentère; tous les autres présentaient des lésions variables comme intensité, mais de même ordre.

Ainsi, on ne reconnaît plus la structure habituelle des ganglions; seuls persistent, dit Benda, le sinus central et les vaisseaux afférents. Les centres germinatifs ont disparu, ainsi que les limites qui les séparent normalement de la pulpe et des sinus. Dans ces cas, le sinus périphérique se retrouvait encore. De plus, les lésions, marquées déjà dans la région corticale, étaient plus intenses encore dans la région médullaire.

Les cellules auxquelles est due l'hypertrophie du ganglion sont de deux ordres : d'une part, ce sont des petits lymphocytes, qui sont la partie saine de la glande, et dont le nombre est plus ou moins abondant; on les trouve isolés ou en foyers, parfois en karyokinèse. D'autre part, ce sont les grandes cellules mononucléaires, étudiées dans le sang, le « lymphocyte » de Frankel. C'est une cellule mononucléaire, dont le noyau est gros, pauvre en chromatine, rond, ovale, ou bien échancré, en boudin, et contient de petits nucléoles. Le corps cellulaire, plus ou moins abondant, est dépourvu de granulations, son protoplasma se teinte peu par les colorants; en général il ne prend que les couleurs acides, parfois il semble amphophile. Tantôt, cette cellule a le volume d'une globule rouge, tantôt son diamètre est le double, le triple de celui d'un érythrocyte.

Ce sont ces cellules que Frankel a appelées des lymphocytes, tout en sachant bien qu'elles ne représentent pas exactement l'élément normal ainsi appelé; mais il considère

que, d'une part, leur principal lieu d'origine et parfois leur unique berceau est le ganglion; d'autre part, qu'elles sont des formes dérivant de lymphocytes, auxquelles elles sont reliées par toutes les transitions. Ce sont simplement de grandes cellules mononucléaires anormales et pathologiques.

Pour Benda, ces cellules se confondent avec les leucoblastes de Lowit, les grands lymphocytes d'Ehrlich. Loin de résulter de la transformation des lymphocytes, elles en seraient une forme d'origine, et l'auteur propose de les appeler *lymphogonies*. « Dans les ganglions légèrement enflammés ou normaux, les divisions cellulaires produisent de grandes cellules, réunies dans les centres germinatifs ; de là, les cellules filles, les lymphocytes, sont rejetées dans les champs ganglionnaires. » C'est aux dépens de ces cellules mères des lymphogonies que se fait l'hyperplasie des ganglions de la leucémie aiguë.

Il faut noter encore la sclérose plus ou moins intense des ganglions, la congestion toujours très accusée, qui peut aller jusqu'à la production des hémorrhagies, la présence de pigment ocre due à la destruction globulaire.

Les formes polynucléaires, même les éosinophiles manquaient dans nos adénites.

Les modifications que subit la *rate* sont identiques. Comme dans les ganglions, elles étaient plus marquées au niveau de la pulpe que dans les corpuscules de Malpighi. La sclérose, la congestion de l'organe, la présence de formes de destruction leucocytaire et du pigment ocre sont constantes. Les polynucléaires ne s'y retrouvent point ; à côté du globulin, on ne retrouve que le mononucléaire spécial que nous avons décrit.

Moelle des os. — La structure normale en est perdue. Ce n'est plus à une moelle d'adulte graisseuse qu'on a affaire, mais à une moelle embryonnaire, comme le montre déjà à l'autopsie sa couleur rouge.

Le plus souvent, elle est formée d'un grand nombre de cellules proliférées, et ces cellules sont identiques par la taille, la structure, à celle des ganglions.

On doit se demander si ces cellules sont celles d'un lymphome métastatique ou si elles résultent de modifications de

cellules autochtones? C'est à cette dernière opinion que se rangent Frankel et Benda.

Pour Frankel, ses « lymphocytes » n'ont pas pour seule origine le ganglion, et il est d'après lui impossible de dire par l'examen des leucocytes du sang leur lieu de naissance. Benda prétend que ces grandes cellules appartiennent aux formes d'origine des cellules ordinaires de la moelle; qu'elles rentrent dans le groupe des mégacaryocytes de Heydenhain et les appelle ici des « myélogonies ». Elles ne diffèrent des lymphogonies que par le fait qu'elles auraient plus souvent des granulations neutrophiles. Ce serait de ces myélogonies que dériveraient les markzellen, les éosinophiles, les érythroblastes, les érythrocytes. La croissance cellulaire, la formation des granulations protoplasmiques peuvent être troublées au point que la moelle des os ne possède plus que ces cellules jeunes, sans granulations, et soit identique à celle des lymphomes de la leucémie aiguë.

D'autres fois, on retrouve au contraire dans la moelle, des markzellen, des éosinophiles abondantes, des érythrocytes nucléés, et les lésions médullaires se rapprochent de celles de l'anémie pernicieuse (Benda). S'il en est ainsi, pour peu que ces cellules passent dans la circulation, on comprend que la formule hématologique puisse perdre de sa pureté.

On ne constate généralement pas[1] de cristaux de Leyden-Charcot, si souvent signalés dans la leucémie chronique.

Il faut insister sur la richesse excessive d'un tissu amorphe, qui donne à la masse son aspect gélatineux. C'est dans ce tissu que sont noyées les cellules proliférées. Il se teint en rose par l'éosine.

Dans notre cas, comme formes cellulaires, on retrouve les grandes cellules de la moelle (myéloplaxes) diminuées de nombre, quelques mononucléaires à granulations basophiles, pas de polynucléaires ordinaires, ni d'éosinophiles. La totalité de l'hyperplasie cellulaire est formée par les globulins pour une petite part, et surtout le mononucléaire que nous avons longuement décrit.

A côté de la prolifération intense de cellules patholo-

1. NEUMANN, *Virchow's Arch.*, Bd 116, S. 324.

giques et de cellules jeunes que l'on retrouve dans tous les organes hématopoiétiques, prolifération que décèlent encore de nombreuses divisions cellulaires directes ou indirectes, il faut insister sur les formes histologiques, qui prouvent la destruction cellulaire marquée au cours de cette affection : dans tous ces organes, foie, rate, ganglions, etc., la destruction des globules sanguins se traduit par une accumulation notable de pigment ocre qui n'est, en aucun point, aussi considérable que dans la moelle des os; la destruction des leucocytes s'accuse par l'apparition de noyaux morts intracellulaires, se colorant en masse (Bezançon), par des noyaux en grappe, des noyaux libres, par les tingible körper. Ces formes se voient surtout dans le foie et la moelle des os.

Dans aucun organe, dans aucune tumeur on n'a encore signalé de plasmazellen ni de mastzellen.

Les lymphomes métastatiques sont uniquement formés de cellules semblables à celles des ganglions. Jamais on n'a décrit ici de myélomes, comme on l'a fait dans la leucémie chronique. La question de savoir si ces cellules viennent des organes hématopoiétiques ou si les cellules des organes dérivent de celles du sang n'a pas d'importance.

Il est certain que les cellules prolifèrent dans le sang leucémique, comme le montrent les figures de karyokinèse. qu'on y rencontre; mais le processus, surtout dans la leucémie aiguë, a peu d'importance par rapport au travail qui s'accomplit dans les organes hématopoiétiques. Ce sont ces derniers qui sont surtout responsables de la leucémie.

Dans les lymphomes, les cellules proviennent sûrement du sang, mais, une fois dans les tissus, elles prolifèrent pour leur propre compte. Souvent, alors qu'on ne trouve pas de figures karyokinétiques dans la circulation, on en constate dans les organes. D'autre part, pour Benda, les veines pourraient jouer un rôle important dans la leucémie aiguë, comment elles font dans la tuberculose, la syphilis. On peut, dit-il, souventy constater des lymphomes de la paroi veineuse occupant toute la tunique et qui ne sont recouverts que par l'endothélium. Les lymphomes pourraient ou non se déverser ensuite dans la circulation.

Les auteurs n'insistent pas sur l'absence de réticulum, qu'on peut trouver dans les lymphomes; ce manque de réaction du tissu conjonctif est probablement dû à la rapidité avec laquelle se produisent les lymphomes et évolue l'affection. On peut le rapprocher de faits analogues observés dans le mycosis fongoïde et dans certaines lymphadénies.

En somme, la leucémie aiguë est caractérisée par la prolifération intensive des cellules des organes hématopoiétiques, qui participent tous au processus pathologique, c'est là une différence avec la leucémie chronique, où la rate, les ganglions ou la moelle des os peuvent être touchés de façon prédominante ou isolément.

TRAITEMENT

La thérapeutique de la leucémie aiguë ne peut être que palliative, et s'adresse seulement aux symptômes.

L'affection se termine fatalement par la mort, et l'on ne sait même point la retarder.

On soutiendra les forces des malades par des médicaments nervins, alcool, quinquina, etc. On pourra aussi comme dans la leucémie chronique tenter de recourir au traitement arsenical, et l'on s'efforcera d'alimenter le mieux possible le patient.

Il faut avoir recours aux gargarismes et à l'antisepsie contre les lésions buccales. Contre les hémorrhagies, on appliquera les médications hémostatiques, gélatine, chlorure de calcium, extrait de foie; mais contre certaines d'entre elles, on se trouvera désarmé.

Le traitement arsenical, la cure antisyphilitique, l'administration de la quinine à haute dose, qui ont été vantés par divers auteurs, pourront être tentés; mais il ne faudra pas trop espérer en y recourant.

En somme, le médecin doit se contenter en présence de cette affection d'en faire le diagnostic pour pouvoir porter un pronostic exact. C'est là le rôle dont il doit se contenter pour le moment.

II

OBSERVATIONS

SUR

LA LÉPRE PULMONAIRE

Par V. **BABES** et Sion **MOSCUNA**

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE DE BUCAREST)

(PLANCHE VI ET VII).

Les premiers auteurs qui avaient étudié les lésions lépreuses ne font pas mention d'une lèpre pulmonaire. Ils supposaient que les lésions pulmonaires chez les lépreux appartenaient à une complication tuberculeuse. D'autres, comme Danielssen, supposaient que le bacille de la lèpre par son invasion dans le poumon pourrait changer de caractère en donnant une vraie tuberculose pulmonaire avec tous les caractères de cette lésion, avec peu de bacilles et avec des nodules tuberculeux typiques.

En 1884 Danielssen et Boek avaient constaté dans les bronches des lépreux des lésions présentant beaucoup d'analogie avec celles de la peau.

Ces études furent reprises ensuite par Neisser, Hansen et Leloir. Hansen est arrivé après l'étude de 100 poumons à affirmer que ces organes, ainsi que les ganglions péribronchiques ne sont jamais atteints de lèpre et ne renferment pas le bacille spécifique.

Plus tard Virchow et Koebnen nient expressément l'existence d'une vraie lèpre pulmonaire.

C'est en 1886 que l'un de nous avait décrit une forme

d'invasion des bacilles de la lèpre dans le poumon. Il s'agissait d'une petite fille lépreuse morte de néphrite scarlatineuse, chez laquelle le poumon a été un peu plus consistant et hyperémique. Dans ce poumon Babes avait constaté des bacilles de la lèpre dans le tissu pulmonaire normal et notamment le long des capillaires pulmonaires dans l'intérieur des cellules plates et oblongues granulées (périthéliales) ces bacilles sont disposés autour du noyau pâle. Dans d'autres cas ces cellules prenaient une coloration rose par la méthode d'Ehrlich, en présentant des grains résistants aux acides et qui n'étaient peut-être autre chose que des bacilles en voie de destruction. Dans ce cas où il n'y avait pas la moindre lésion tuberculeuse, il s'agit donc d'une vraie invasion quoique inoffensive du bacille de la lèpre dans le poumon à peu près normal. Il est donc certain qu'auprès d'une tuberculose pulmonaire il peut exister aussi l'invasion du poumon par le bacille lépreux gardant son caractère en ce qui concerne la forme et sa localisation.

Depuis nous avons examiné soigneusement une série d'affections pulmonaires dans la lèpre et nous sommes arrivés à distinguer les cas suivants :

1° *Le poumon peut être absolument sain et sans présenter des bacilles lépreux* (2 cas de lèpre nerveuse et un cas de lèpre tuberculeuse).

2° *Le poumon peut être normal comme aspect macroscopique et microscopique tout en renfermant des bacilles de la lèpre* (2 cas de lèpre tuberculeuse).

3° *Le poumon peut présenter une pneumonie croupale hypostatique ou une broncho-pneumonie sans bacilles de la lèpre mais avec des pneumocoques et des streptocoques* (1 cas de lèpre nerveuse, 2 cas de lèpre tuberculeuse).

4° *Le poumon peut renfermer de vastes lésions tuberculeuses avec cavernes, pneumonie caséeuse, nodules péri-bronchiques sans bacilles de la lèpre et avec les bacilles de la tuberculose* (1 cas de lèpre mixte, un cas de lèpre tuberculeuse).

5° *Dans un cas où existaient des dégénérescences caséeuses étendues il n'y avait ni bacilles de la tuberculose ni bacilles de la lèpre.*

6° *Une pneumonie interstitielle cirrhotique avec des noyaux péri-bronchiques de nature lépreuse* (1 cas de Bonome, 1 cas observé par Babes).

7° *Le poumon est le siège de foyers de dégénérescences caséeuses étendues avec des cavernes entourées d'infiltrations desquamatives ou fibrineuses de nature lépreuse* (2 cas de lépre mixte).

8° *On trouve des bronchites putrides et des cavernes bronchiques gangreneuses entourées des noyaux nécrotiques et d'une pneumonie interstitielle et desquamative de nature lépreuse.*

9° *Il existe des cas plus difficiles à apprécier où une lésion tuberculeuse des poumons se combine avec une lésion lépreuse du même organe* (Philippson et nous-mêmes).

Il est inutile d'insister sur certaines de ces formes variées et qui ne présentent rien de particulier, et nous nous limiterons à décrire quelques formes de lésions pulmonaires proprement dites lépreuses.

A. *La pneumonie interstitielle scléreuse et péribronchique lépreuse.*

La femme M. R..., âgée de 32 ans, entre à l'hôpital Brancovan, dans le service du Dr Kalindero, au mois d'octobre et meurt au mois de janvier 1896.

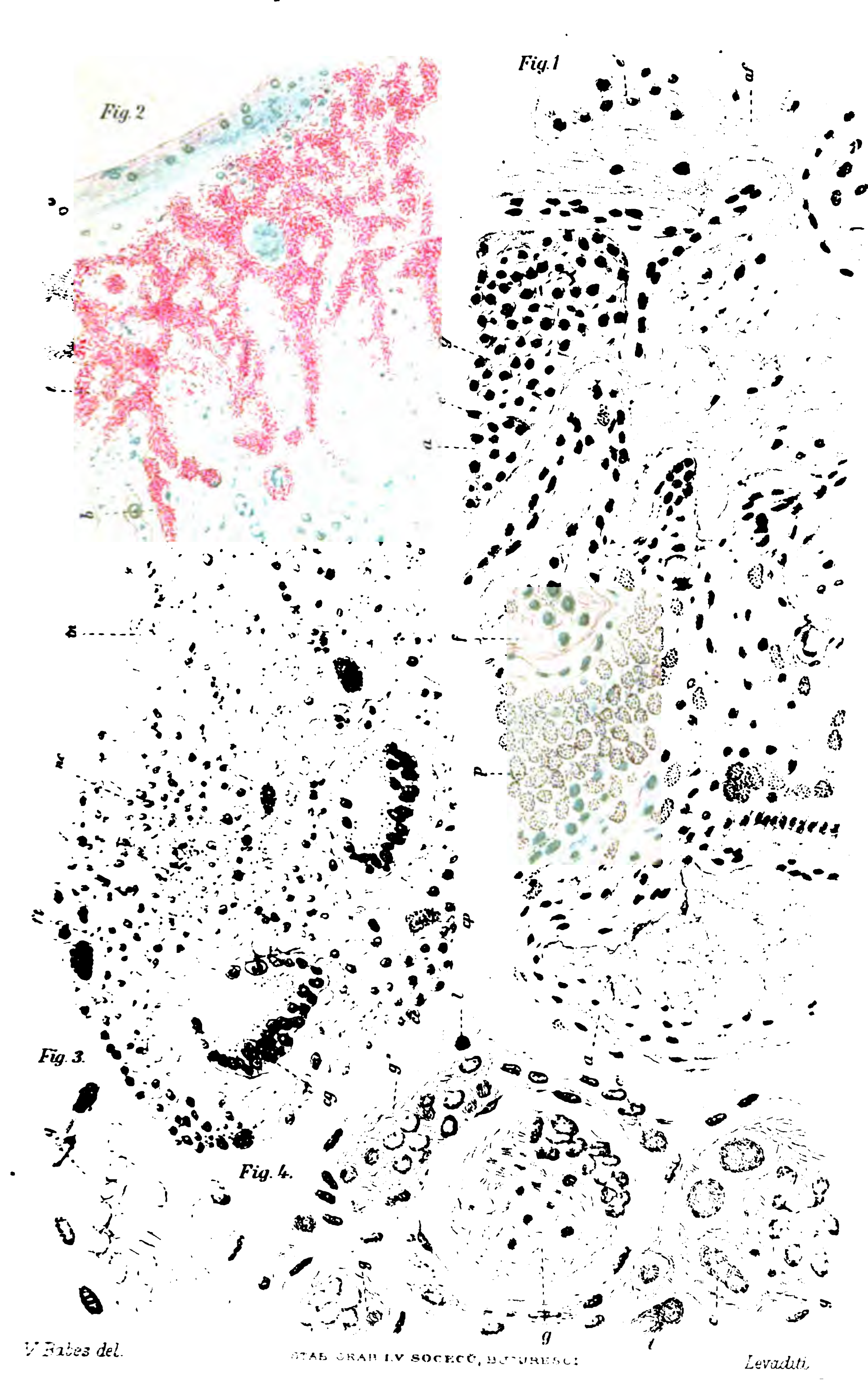
Elle ne connaît pas ses parents. Ils n'étaient que deux enfants, dont l'un est bien portant.

Notre malade a la lèpre depuis 10 ans. Elle a été mariée. Quelque temps après son mariage, elle a fait une fausse couche; elle n'a jamais eu d'enfants. Deux ans après, elle brûla sa main gauche sans avoir la moindre douleur. Elle entra à l'hôpital ayant le corps entier couvert de taches, de cicatrices et d'excoriations. Dans toutes ces régions l'anesthésie était complète. La malade était très maigre, n'avait pas d'appétit; la rate était normale, le foie grossi; dans les autres organes rien d'anormal.

Du côté des poumons une matité généralisée, du côté des deux poumons, les vibrations exagérées. La malade avait presque chaque soir une ascension thermique de 39°.

Les urines contiennent de l'albumine en assez grande quantité, mais pas de microbes. Pendant son séjour à l'hôpital, la lésion pulmonaire persiste en s'aggravant et à la figure, dont la peau est épaissie dans la région des sourcils et aux pommettes, apparaissent des infiltrations profondes, les sourcils tombent en partie. Les crachats et la sécrétion nasale renferment de nombreux bacilles de la lèpre, de même que le tissu profond de la peau des pommettes.


Fig. 1



V Babes del. STAB. GRAF. I.V. SOCECU, BUCURESCI Levaditi.

La malade meurt en profonde cachexie. Des fragments des poumons infiltrés ont été inoculés à un cobaye et à un lapin : le lapin succombe après 3 jours avec péritonite aiguë due à un protée, tandis que l'autre animal résiste.

A l'autopsie, le poumon présente surtout à sa partie supérieure, mais moins limitées que dans les lésions tuberculeuses des sommets, des nodosités superficielles et profondes, dures, qui donnent à la surface de l'organe un aspect inégal. On y distingue des dépressions cicatricielles noires et des nodosités confluentes grises, élastiques, entourées de zones noires.

Le poumon est traversé de cordons et de réseaux durs, noirs. Les bronches sont ordinairement dilatées, épaissies, congestionnées et renferment du pus muqueux.

Autour de certaines bronches, on constate des nodules d'un volume variant d'un petit pois, presque à celui d'une noix, au centre uniforme jaunâtre ou bien d'un jaune prononcé, élastiques, comparables plutôt à la substance nécrosée du centre des gommes syphilitiques. La périphérie est grise, marmorée et mal limitée, entourée d'un partie du poumon, grise, granuleuse, humide, atélectasique.

Dans d'autres cas de ce genre, on trouve seulement au sommet un foyer noir sclérotique avec le centre nécrosé, jaunâtre, assez dur. La lésion peut être unilatérale ou bilatérale, elle est ordinairement compliquée d'une pleurésie adhésive chronique.

Le microscope donne dans ces cas des résultats concluants, comme l'avait décrit Bonome (*Virchow's Archiv*, 1888, CXI) : il s'agit d'une inflammation étendue riche en cellules, avec une espèce de dégénérescence hyaline des nodules. Les bacilles sont en partie libres sous forme de colonies ou bien renfermés dans les cellules des cloisons ou bien de la zone hyaline.

Notre cas diffère un peu de celui de Bonome, en ce sens que dans ce cas il faut noter qu'on pouvait distinguer deux espèces des nodules qui se confondaient par places : des nodules uniformes nécrosés, confluents, sans aucune structure, entourés d'un tissu comprimé et en prolifération cellulaire renfermant des épithéliums alvéolaires et d'éléments périvasculaires des cloisons, les vaisseaux étant en partie sclérosés ou bien oblitérés par des masses hyalines. Des masses vitreuses ou hyalines se trouvent dans le tissu interlobulaire ou péribronchique. D'autres nodules sont de nature cellulaire, présentant de grandes cellules rondes ou fusiformes de provenance vasculaire, en grande partie mêlées avec des cellules pigmentaires et avec des groupes des bacilles de la lèpre.

Les bacilles se trouvent encore dans les alvéoles à l'état libre ou en paquets caractéristiques ou bien dans l'intérieur des nombreuses grandes cellules vacuolaires et pigmentées.

Dans mon cas, où j'avais fait l'injection d'une émulsion d'un nodule à un cobaye, l'animal restait sain, de sorte que la localisation et la

forme du bacille dans ce cas, le manque des produits tuberculeux et le résultat négatif de l'injection chez le cobaye nous autorisent à regarder ce cas comme étant de nature purement lépreuse.

B. *La pneumonie caséeuse de nature lépreuse.*

Le malade, V. J..., âgé de 22 ans, est entré à plusieurs reprises dans le service du Dr Kalindero, hôpital Brancovan.

Le père est mort le malade étant encore petit, et quelques années après il a perdu sa mère à la suite d'une fièvre typhoïde.

Il a eu trois frères, dont deux ont passé dans le service du Dr Kalindero, tous les deux atteints de lèpre tuberculeuse. Le troisième frère est sain.

La lèpre a évolué chez le malade qui nous intéresse en 8 ans, après quoi il est mort atteint de graves accidents pulmonaires. Dans les derniers temps il était très maigre, faible, ayant la figure complètement déformée par de nombreux tubercules, les yeux étaient perdus par des ulcérations profondes de la cornée et par la kératite interstitielle dont il souffrait depuis 6 ans. De grandes ulcérations lui couvraient les jambes, les pieds et les mains.

L'examen des organes internes, à part les poumons, ne révèle rien de bien particulier; la rate est un peu grossie, les bruits du cœur sont faibles. L'état général mauvais, la voix éteinte, la respiration est gênée, la toux est fréquente, l'expectoration abondante. Les troubles laryngiens et respiratoires duraient déjà depuis près de 3 ans. L'examen au laryngoscope nous a montré des ulcérations, de l'œdème et une infiltration profonde des cordes vocales. L'examen clinique des poumons nous montrait une matité très étendue du côté des sommets et plus bas encore. La respiration est rude et soufflante, il y a quelques frottements pleuraux. L'examen des crachats a été fait plusieurs fois et il y avait toujours des masses énormes des bacilles et des globules caractéristiques de la lèpre; un lapin inoculé avec les crachats meurt en 3 jours avec pleurésie et péricardite dues à une espèce de streptocoque.

Les urines ne renfermaient ni sucre, ni albumine, ni bacilles.

A l'autopsie les poumons sont grands, durs, couverts de pseudomembranes en parties organisées, à la surface des sections on trouve tout un système de petites cavernes mal limitées au milieu de masses uniformes, jaunes, caséeuses assez compactes, plutôt uniformes formant des foyers confluents et épargnant des îlots gélatineux ou grenus. Ces masses, plus étendues dans le poumon droit, descendent du sommet complètement détruit en occupant 2/3 à peu près du parenchyme pulmonaire.

L'aspect macroscopique du poumon ressemble à la destruction caséeuse de nature tuberculeuse, cependant on y distingue des masses caséeuses plus compactes, mieux limitées, ayant une certaine tendance

à former des noyaux confluents de grande étendue. Ces foyers sont tantôt péribronchiques; tantôt ils se trouvent au milieu du parenchyme pulmonaire débutant probablement au centre d'un lobule au niveau des infundibuli. L'injection intrapéritonéale d'une émulsion faite avec le tissu à la limite des masses caséeuses reste sans effet.

A l'examen microscopique on constate qu'il s'agit de masses presque tout à fait uniformes, jaunâtres; seulement à la périphérie on constate quelques débris cellulaires sans la disposition caractéristique des follicules tuberculeux qui se trouvent ordinairement autour des masses caséeuses tuberculeuses. Autour des foyers tuberculeux on trouve toujours une zone étendue, rougeâtre ou grise, granulée, assez dure ou bien grise gélatineuse traversée de réseaux plus ou moins larges de tissu conjonctif gris ou noir. Le centre du foyer caséeux est souvent ramolli sans qu'on y puisse distinguer des cavités préformées. Ordinairement la partie centrale en voie de ramollissement renferme des masses compactes de streptococci, qui tapissent aussi les foyers de ramollissement et qui probablement interviennent dans le processus de ramollissement, d'élimination des masses caséeuses et dans la formation des cavernes.

Tandis que dans les masses caséeuses on ne distingue qu'une masse uniforme vitreuse, ou un peu granulée, résistant parfois à l'action décolorante des acides, mais sans bacilles, la périphérie du foyer est le siège de masses énormes de bacilles. Ainsi sur la planche VI nous avons figuré une partie de la zone périphérique d'un foyer de pneumonie nécrosante lépreuse. La partie la plus rapprochée des masses caséeuses est formée par un tissu embryonnaire et fibroplastique avec des cellules rondes mononucléaires (*e*) ou bien avec des cellules fusiformes partant probablement des endothéliums vasculaires (*v*); on y distingue encore des cellules pigmentaires et des groupes de bacilles libres présentant les caractères des bacilles de la lèpre.

Après cette zone limitée par des cloisons alvéolaires en prolifération (*p*) on observe des alvéoles bien caractérisés, très dilatés et renfermant de grands blocs de bacilles de la lèpre contenant encore les restes pâlis des noyaux cellulaires (*a*). Les cellules épithéliales qui tapissent les alvéoles sont gonflées, pâles et sans noyaux (*e*).

Les bacilles se trouvent dans une substance rose pâle, ils sont disposés en faisceaux parfois ramifiés ou bien en paquets assez denses. Dans d'autres alvéoles les masses bacillaires sont disposées plutôt sur la paroi des alvéoles sans remplir tout à fait l'alvéole, on y trouve encore de grandes cellules pigmentées (Staubzellen) ou bien d'autres cellules vacuolaires avec (*c*) ou sans (*c'*) noyaux, enfin des globes granulo-graisseux (*g*).

Dans les cloisons alvéolaires on distingue toujours une prolifération fuso-cellulaire, les capillaires étant comprimés ou bien remplis de leucocytes et de leurs fragments.

Ces grands alvéoles compriment les alvéoles voisins présentant une vive prolifération des épithéliums alvéolaires (*a*). D'autres petits alvéoles sont remplis de grandes cellules pigmentées et vacuolisées de même que de paquets libres de bacilles, ces derniers existant aussi dans l'intérieur de certaines cellules.

D'autres alvéoles (*a* IV) renferment, auprès des grandes et petites cellules d'origine épithélioïde, quelques leucocytes polynucléaires renfermant des bacilles (*l*) de même que de la fibrine résistant un peu à l'action des acides.

Enfin on trouve dans une zone plus éloignée des alvéoles (*a* V) dilatés renfermant un liquide (œdème) en partie précipité sans forme, des masses uniformes, pâles ou granulées, et dans lequel nagent des bacilles en groupes ramifiés ou bien des cellules vascularisées. Dans cette région les capillaires des cloisons sont souvent remplis de masses hyalines.

Dans d'autres cas la pneumonie lépreuse caséeuse montre auprès des lésions décrites des parties étendues de poumon atteintes de pneumonie fibrineuse en rapport avec l'invasion des bacilles de la lèpre.

Ainsi dans la planche VII, figure 1, nous avons dessiné une partie d'un lobe pulmonaire tuméfié gris foncé, assez dur, qui se présentait avec les caractères d'une hépatisation grise passant peu à peu dans un état caséeux rigide et friable.

Nous distinguons d'abord une artère (*a*) remplie des masses granulées et entourées d'un tissu sclérosé et pigmenté, renfermant des masses de cellules pigmentaires (*p*).

Ce tissu s'étend entre les alvéoles voisins qui tous sont remplis de masses de fibrine (*f*). Les cloisons sont comprimées, les alvéoles très dilatés; on y distingue auprès de la fibrine des masses plus ou moins grandes de cellules rondes, tantôt des leucocytes, mononucléaires pour la plupart, tantôt de grandes cellules vacuolaires (*c*).

Les bacilles de la lèpre se trouvent ici rarement dans les masses de fibrine. Il y en a quelques-uns dans le tissu sclérosé, périvasculaire, mais surtout les alvéoles qui renferment auprès de la fibrine, beaucoup de cellules en renferment des masses isolées ou sous forme de faisceaux en partie ramifiés (1).

Cette forme caséeuse de la lèpre pulmonaire a été inconnue jusqu'à présent, car la plupart des poumons caséeux des lépreux appartiennent ou à la tuberculose seule ou bien à une association tuberculeuse avec des lésions lépreuses. En effet, le bacille de la lèpre ne produit pas ordinairement des masses caséeuses, et il faut se demander si dans notre cas les masses caséeuses sont dues exclusivement au bacille de la lèpre.

Il existait dans ce cas une association du bacille de la lèpre avec un streptocoque siégeant dans les masses caséeuses qui contribuait beaucoup à la dissolution de ces masses et il est bien possible que ce

streptocoque pouvait aussi contribuer à la nécrose caséeuse des parties pulmonaires envahies par le bacille de la lèpre. Nous avons montré que dans les abcès lépreux on trouve ordinairement aussi des microbes du pus, quoique toutes les cellules de l'abcès soient envahies par les bacilles de la lèpre. Comme dans notre cas nous pouvons exclure la tuberculose, il est probable que les lésions pulmonaires ne sont pas dues uniquement aux masses énormes de bacilles de la lèpre, mais à une association streptococcique qui avait en même temps favorisé la pullulation abondante du bacille de la lèpre.

C. *La bronchite et péribronchite scléreuses avec cavernes bronchiales putrides de nature lépreuse.*

Dans ces cas, le poumon est le siège d'une bronchite diffuse avec des nodules péribronchiques durs et avec des foyers plus étendus, sclérosés, bien limités ou diffus aux sommets et aussi dans les parties inférieures des poumons. Ces foyers gris foncé avec des parties nécrosées, caséeuses ou hyalines, mais assez résistantes, d'une couleur gris pâle, renferment souvent un système de cavernules communiquant entre elles et avec des bronches dilatées et entourées de masses sclérosées, infiltrées ou caséuses.

D'autres petites cavernes résultent de la destruction du parenchyme pulmonaire. L'expérience sur l'animal ne donne pas de résultat positif dans ces cas et l'examen bactériologique relève la présence de différents microbes, en outre des bacilles du groupe des diphtéroïdes, des saprogènes et parfois des mucogènes.

A l'examen microscopique, on constate en effet l'origine bronchiale de la plupart de ces cavernules, une partie de la paroi bronchiale y est ulcérée, excavée et remplacée par des végétations embryonnaires, par de petites hémorragies et par une espèce de pseudo-membrane fibrineuse renfermant des grandes cellules mononucléaires en destruction, probablement de nature épithéliale, renfermant des paquets bien caractéristiques des bacilles de la lèpre.

Au-dessus de cette membrane on observe peu de cellules embryonnaires, des vaisseaux dilatés et des hémorragies entourées d'un tissu fibreux pâle. Ensuite des masses sclérosées compactes forment des travées ou des cordons d'une structure concentrique rappelant des vaisseaux oblitérés et organisés. D'autres parties des cavernules laissent encore reconnaître une muqueuse épaissie par une infiltration homogène qui se colore un peu en rose par la méthode d'Ehrlich, tapissée d'épithéliums cylindriques dérangés du côté de la pseudo-membrane, gonflés, renfermant ici du pigment et de nombreux paquets des bacilles de la lèpre. Autour de ces cavernes on trouve un tissu sclérosé pigmenté renfermant par places de petits groupes de grandes cellules lépreuses avec peu de bacilles.

Les alvéoles pulmonaires sont comprimés et renferment de grandes cellules pigmentaires riches en protoplasma vacuolaire avec un petit noyau et renfermant des bacilles de la lèpre qui se trouvent aussi en nombre assez considérable entre les cellules.

Par places on peut bien constater, autour des bronches, des nodules lépreux interstitiels au centre uniforme pâle, coloré un peu par la méthode d'Ehrlich, entouré d'un tissu aux grandes cellules et aux alvéoles comprimés renfermant des masses bacillaires. Ces noyaux, développés souvent autour d'un infundibulum pulmonaire, font souvent leur irruption dans une bronche dilatée, produisant, du côté du noyau lépreux, une excavation causée par la destruction partielle du noyau.

D. *Tuberculose pulmonaire des lépreux.*

Nous avons figuré (pl. VII, fig. 2) une partie d'un poumon tuberculeux avec petites cavernes parenchymateuses chez un lépreux. L'aspect du poumon diffère d'une manière essentielle de celui de la lèpre. On voit, au-dessous d'une zone pâle pseudo-membraneuse, des masses énormes, ondulées, de bacilles tuberculeux (*t*). Ensuite vient une large zone nécrosée sous l'influence du bacille (*t*, *n*) et enfin une zone renfermant des follicules tuberculeux avec de grandes cellules géantes caractéristiques mais sans bacilles (*cg*), autour desquelles on trouve la zone de nécrose et des cellules embryonnaires (*ft*) et pigmentées (*cp*).

Dans les cas mixtes, où des foyers tuberculeux se confondent parfois avec les nodules lépreux on trouve parfois des lésions difficiles à apprécier. Ainsi on trouve parfois à la limite d'un foyer tuberculeux, avec très peu de bacilles, des cellules géantes qui renferment des bacilles seulement du côté du noyau lépreux. Ces bacilles montrent alors les caractères des bacilles de la lèpre, de sorte qu'il n'est pas invraisemblable de supposer que les bacilles de la lèpre ont pu pénétrer ultérieurement dans certaines cellules géantes de nature tuberculeuse.

En effet, les cellules géantes qu'on trouve dans certains cas de la lèpre ainsi qu'autour d'abcès lépreux, diffèrent totalement des cellules géantes de la tuberculose. Ainsi la figure 4, pl. VII, représente des cellules géantes lépreuses autour d'un abcès lépreux. On y voit les bacilles de la lèpre disséminés ou bien en globes caractéristiques (*c'*), ou en bouchons vasculaires (*t*) dans le tissu lépreux formé par des cellules oblongues et des fibres sans nécrose et sans cellules épithélioïdes. Les cellules géantes se présentent en groupes dans l'intérieur des cavités tapissées par des cellules plates. Les cellules géantes même sont ordinairement rondes sans prolongements, aux noyaux en amas périphériques ou centraux, ou bien aux noyaux ramifiés comme des myéloplaxes.

Plus rarement on trouve des masses protoplasmiques irrégulières avec des noyaux disséminés (*g''*). Dans le protoplasme parfois très abon-

dant de ces cellules et souvent coloré en rose pâle, on trouve les bacilles de la lèpre, tantôt libres, tantôt en petits paquets ou en vrais globes entourés d'une cavité (c).

Il sera donc ordinairement facile de distinguer les cellules géantes lépreuses de celles dues à la tuberculose.

Il résulte de ces observations qu'il existe dans la lèpre *des lésions tuberculeuses vraies, des lésions lépreuses pures et des lésions mixtes des poumons.*

La nature de ces lésions est facile à constater ; tandis que l'inoculation au cobaye donne dans les cas de tuberculose et dans les cas mixtes une tuberculose expérimentale, les inoculations restent inoffensives dans la lèpre pulmonaire pure.

Les bacilles de la lèpre présentent dans les poumons tous leurs caractères, on trouve leur rigidité particulière, les extrémités affilées, parfois en crosses, les petits paquets en paquets de cigares, de globes vacuolaires lépreux, leur localisation particulière dans certaines cellules vacuolaires, cependant on y constate aussi des formes particulières, des faisceaux rigides ramifiés, granulés en masses énormes et très compactes, enfin faut-il noter que les bacilles se colorent plus difficilement et se décolorent souvent plus facilement dans le poumon que dans d'autres organes.

Dans un seul cas dans lequel nous avons trouvé dans la lèpre mixte des lésions ressemblant à celles de la tuberculose caséeuse et où il n'y avait ni bacilles de la tuberculose ni ceux de la lèpre et où l'inoculation est restée sans effet nous ne sommes pas en mesure de nous prononcer sur la nature de l'affection pulmonaire.

Les lésions pulmonaires lépreuses ressemblent beaucoup aux lésions tuberculeuses, cependant la lèpre produit ordinairement des modifications plus lentes, des tissus plus solides, rarement caséeux, des modifications moins rapides et avec une moindre disposition à la destruction et à l'élimination. A ce point de vue ces lésions ressemblent plutôt aux manifestations de la syphilis pulmonaire tardive.

Toutefois il existe, auprès d'une forme interstitielle chronique plutôt diffuse ou trabéculaire et d'une forme scléreuse nodulaire, aussi une forme plus aiguë caséeuse parenchyma-

III

LES ALTÉRATIONS HISTOLOGIQUES

DANS

L'EMPOISONNEMENT PAR LA RICINE

Par le Dr **Gonçalves CRUZ**

Chef du laboratoire de microbiologie et d'anatomie pathologique à la Policlinique de Rio-de-Janeiro.

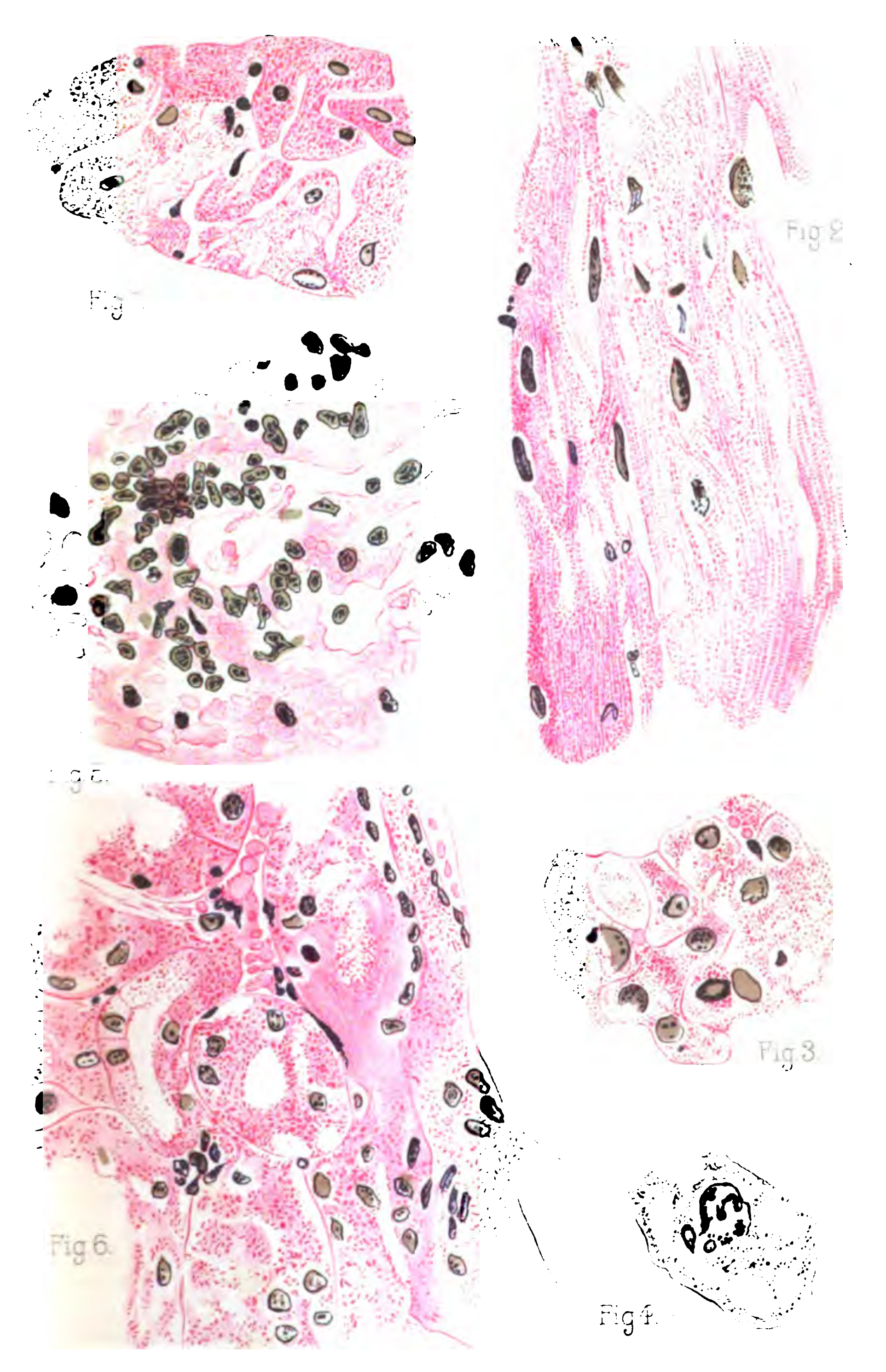
(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE DE PARIS)

(PLANCHES VIII ET IX).

Pour bien préciser l'action d'un poison sur l'organisme il faut vérifier les altérations élémentaires des différents tissus de l'économie produites sous l'influence du toxique étudié. Cette notion est si importante qu'elle a été choisie comme base pour les classifications des poisons, comme l'a essayé de faire le premier Taylor[1], et l'ont fait après, en France, Rabuteau[2] et, au Brésil, Souza-Lima[3].

Laissant de côté tout ce qui concerne les poisons minéraux et alcaloïdiques, nous voyons qu'en ces derniers temps les études histologiques dans les intoxications par les produits du métabolisme microbien se succèdent tous les jours. On peut citer les recherches expérimentales de Oertel[4] sur

1. TAYLOR, *On poisons*, London, 1875.
2. RABUTEAU et BOURGOIN, *Traité de toxicologie.*
3. SOUZA LIMA, *Tratado de toxicologia*, Rio de Janeiro, 1890.
4. OERTEL, *Die Pathogenese der epidemischen Diphterie*, Leipzig, 1887.



G. Cruz, del. Masson & Cie Editeurs. Nicolet, lith.

Fig. 7.

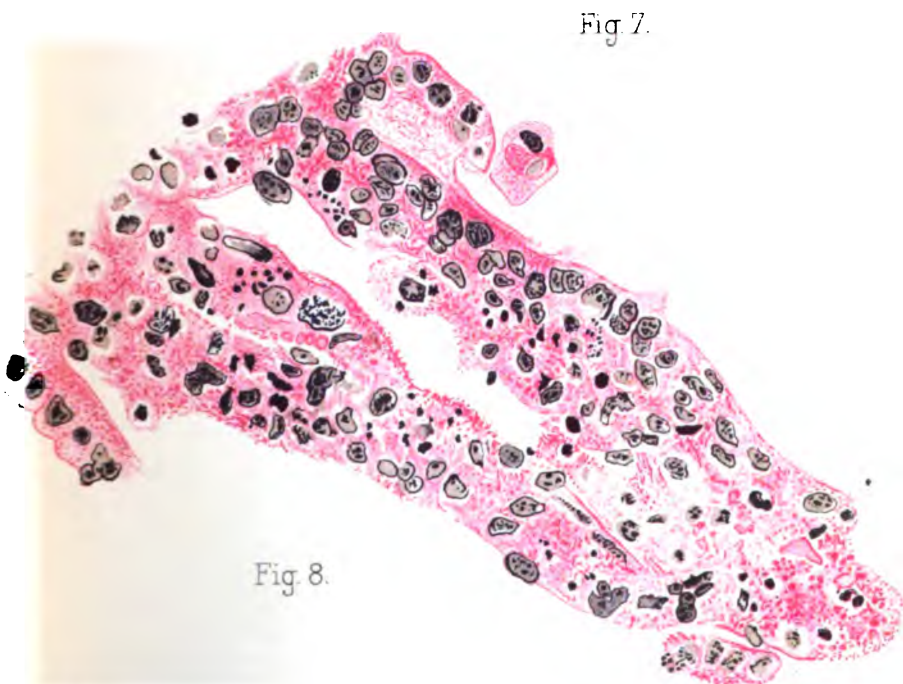


Fig. 8.

G. Cruz, del. Masson & Cie, Éditeurs. Nicolet, lith.

la diphtérie humaine, celles de Babes[1], de Welch et Flexner[2] de Flexner[3] sur la diphtérie expérimentale ainsi que celles de Ceni[4], de Mollard et Regaud[5] encore sur la diphtérie, de Bonome[6] sur la staphylococcie, de Mircoli[7] sur la streptococcie et de Charrin[8], H. Claude[9], Lewin[10] et beaucoup d'autres savants, sur l'action générale des toxines sur les cellules de l'organisme.

La découverte de produits analogues aux toxines microbiennes dans certains animaux et dans les végétaux supérieurs a donné lieu à des recherches analogues. C'est ainsi que tout récemment Nowak[11] a fait l'étude des altérations histologiques produites par le venin des serpents et des scorpions. S. Flexner[12], Berkley[13] ont fait chacun une partie de l'étude de l'histologie pathologique de l'empoisonnement par la ricine et par l'abrine.

Nous avons repris l'étude des altérations histologiques de l'empoisonnement par la ricine et nous l'avons poursuivie,

1. Babes, Untersuchungen über den Diphterie-Bacillus und die experimentelle Diphterie (*Virchow's Archiv*, CXIX, 460, 1890).

2. Welch and Flexner, The histological changes in experimental diphteria (*the John's Hopkins Hospital Bulletin*, II, 107, 1891); — The histological lesions produced by the toxalbumin of diphteria (*Ibid.*, III, 17, 1892).

3. Flexner, The pathology of toxalbumin intoxication (*John's Hopkins Hospital Reports*, VI, 1896).

4. Ceni (G.), Gli effetti della tossina difterica su gli elementi istologica del sistema nervoso (*Riforma med.*, Napoli, 1896, XII-I).

5. Mollard et Regaud, Lésions expérimentales du cœur provoquées par la toxine diphtérique (*C. R. de la Soc. de biol.*, 21 déc. 1895, Paris); — *Id.*, Lésions du myocarde dans l'intoxication aiguë par la toxine diphtérique (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, févr. 1897, p. 97).

6. Bonome, Contributo allo studio degli staphylococci pyogeni (*Giornale della R. Acad. di med. Torino*, 1886).

7. Mircoli, Sulle alterazioni acute del miocardio per stimoli semplici e specifici (*Arch. per le scienze med.*, 1889).

8. Charrin, Toxines et lésions cellulaires (*C. R. de la Soc. de biol.*, Paris, 1893, 9e S., V, 521-523).

9. Claude (H.), *Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines*. Paris, G. Carré et Naud, 1897, p. 255.

10. Lewin (Alexis), Zur Histologie der acuten bacteriellen Entzündungen (*Arb. a. d. Geb. d. path.-anat. Inst. z. Tübingen*, 1891, 47-62, I.

11. Nowak, Étude expérimentale des altérations histologiques produites dans l'organisme par les venins des serpents venimeux et des scorpions (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, p. 369).

12. Flexner, The histological changes produced by ricin and abrin intoxications, New York, March 1897.

13. Berkley (H. J.), Experimental lesions produced by the action of ricin on the cortical nerve cell of the Guinea pig's and rabbit's brain; the effect of acute ricin poisoning (*Medical Record*, New York, March 7 1896).

en faisant varier le plus possible les conditions de l'expérimentation. Dans une note antérieure[1] nous avons fait un court résumé des résultats de nos recherches histologiques. Le présent travail a pour but de les exposer avec plus de détails.

La ricine que nous avons employée pour l'empoisonnement de nos animaux a été préparée selon le procédé que nous avons décrit et qui consiste dans l'extraction par l'eau et précipitations successives par l'alcool absolu, après redissolution dans l'eau. La ricine ainsi obtenue fournit moins de 5 p.100 de cendres et peut tuer le cobaye à la dose de 2 millièmes de milligramme par kilog. d'animal.

Les inoculations ont été faites soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans la veine. Le poison a été aussi administré par la voie digestive. En ce qui concerne cette voie il nous a été donné de vérifier ce qui a été observé par tous les expérimentateurs qui nous ont précédé (Stillmark[2], Ehrlich[3], Chatenay[4]), c'est-à-dire que la ricine est bien moins toxique par la voie gastrique que par injection sous-cutanée ou intra-veineuse.

Nous avons expérimenté sur des cobayes et des lapins. Jamais les injections intra-veineuses n'ont donné de réaction locale. L'inoculation sous-cutanée de grandes doses ne donne dans la très grande majorité des cas aucune réaction locale, la mort survenant sans le moindre changement au point d'inoculation; par contre, quand les doses inoculées sont plus petites et que par suite l'animal survit plus longtemps, on voit se former une tuméfaction locale, dure et douloureuse, suivie d'eschare de la peau et ulcération consécutive à la chute de la plaque nécrosée. Ces lésions sont entourées d'une zone d'alopécie.

La survie est dans une certaine mesure proportionnelle à la dose injectée, mais la résistance individuelle des animaux (cobayes) joue un rôle très important.

1. Gonçalves Cruz, Étude toxicologique de la ricine (*Ann. d'hyg. et de méd. lég.*, octobre 1898, Paris).
2. Stillmark, Ueber Ricin (Stuttgart, 1889).
3. Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität; I : Ueber Ricin (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1891, n° 32).
4. Chatenay (G.), Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales, Paris, 1894.

Nous ne dirons rien au sujet des symptômes présentés par les animaux, ainsi que de l'anatomie pathologique de l'empoisonnement, cette étude ayant déjà été faite par nous antérieurement. Nous dirons seulement que l'empoisonnement ricinique présente une symptomatologie qui rappelle beaucoup le syndrome urémique et que presque tous les appareils organiques présentent des lésions plus ou moins considérables. Les premiers symptômes se manifestent après une période d'*incubation*, quelle que soit la dose de poison administrée.

Nos animaux ont été inoculés, après une asepsie parfaite, avec des solutions préparées aseptiquement au moment de l'inoculation.

Les autopsies des animaux ont été faites en général peu d'heures après la mort.

Quelques autopsies ont été faites immédiatement après la mort et finalement on a recueilli des viscères sur un animal malade, en les fixant encore vivantes.

Les pièces, prélevées toujours en divers points des organes, ont été fixées, le plus souvent par une solution saturée de bichlorure de mercure dans l'eau physiologique, et aussi par la liqueur chromo-osmo-acétique de Fleming.

Les coupes ont été faites au microtome de Jung, après inclusion des pièces dans la paraffine ou dans la celloïdine.

Il est certain que le procédé d'inclusion à la paraffine détériore à un certain degré les tissus, surtout en ce qui concerne certains détails de la fine structure, mais il est sûr aussi que l'on peut retirer de très précieux renseignements de cette méthode si, à côté d'un emploi judicieux de la paraffine on fait la comparaison avec des pièces incluses autrement, comme nous l'avons fait avec la celloïdine, et avec les coupes faites au microtome de congélation sur des pièces fraîches, ce que nous avons presque toujours fait dans nos études. D'ailleurs la paraffine est sans action nuisible appréciable sur les pièces solidement fixées par le sublimé ou par la liqueur de Fleming, comme l'affirment la majorité des histologistes.

Les pièces fixées par le sublimé étaient durcies par l'al-

cool progressivement concentré (de 50° à 100°) aux premières portions duquel on ajoutait un peu de teinture d'iode afin d'éviter la formation de cristaux dans l'épaisseur du tissu [1].

Les pièces fraîches étaient coupées au microtome après congélation obtenue par un jet de chlorure d'éthyle.

Les colorations ont été faites par l'hématoxyline de Bœhmer (solution vieille) et par l'éosine, pour les pièces fixées au sublimé et par la safranine et l'acide picrique, pour les pièces fixées par la solution chromo-osmo-acétique de Fleming.

Pour des constatations particulières on a employé la méthode de Weigert pour la coloration de la fibrine; l'acide osmique, la teinture de henné pour déceler la graisse, le violet de méthyle, l'iode et l'acide sulfurique pour la recherche de la dégénérescence amyloïde.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES

Comme nous l'avons dit les lésions se trouvent disséminées par tous les appareils organiques et pour cela, dans le but de rendre méthodique notre exposition nous allons décrire ces lésions par groupes d'appareils.

Appareil circulatoire. — *Myocarde :* L'examen du myocarde à l'état frais, par dissociation dans l'eau physiologique montre que les fibres musculaires sont en quelques cas le siège d'une dégénérescence granulo-graisseuse (acide osmique). En certains cas on voit l'accentuation très nette des points de contact des fibro-cellules, caractérisée par l'apparition insolite de traits de ciment élargis, qui mettent en évidence les segments de Weismann. L'aspect est semblable au processus décrit sous le nom de « myocardite segmentaire essentielle » par Renaut et Mollard [2]. Quelquefois même, on voit une vraie segmentation de la fibre cardiaque. Bien que cette disposition histologique soit considérée par quelques auteurs, comme Przewoski [3], comme normale, d'autres au-

1. Israel (O.), Practicum der pathologischen Histologie, Berlin, 1893.
2. J. Mollard, De la myocardite segmentaire essentielle, etc. (th. de Lyon, 1889).
3. Przewoski, *Gaseta lekarska*, 1893, n° 24 (cité par Mollard).

teurs comme le professeur Browicz[1] (de Cracovie), Renaut (de Lyon) et son élève J. Mollard la considèrent comme pathologique. Sans les éléments suffisants pour prendre part dans la controverse de ces savants nous nous limitons à constater les faits que nous avons observés.

Très fréquente est l'altération des fibres, qui consiste dans la formation de granulations de la cellule musculaire. Celles-ci sont remplies de fines granulations opaques qui se colorent d'une manière intense par l'éosine. La striation est en certains cas presque invisible et dans certaines fibres elle est tout à fait disparue (pl. VIII, fig. 2). Cet état particulier des fibres musculaires du cœur ressemble énormément à celui qui a été décrit dans la myocardite diphtérique, sous le nom d'*état granuleux*, par Mollard et Regaud[2]. Selon ces auteurs cet état particulier résulterait de la discordance des cylindres primitifs voisins et d'une succession irrégulière des disques dans un même cylindre et correspondrait à la lésion décrite par le professeur Renaut[3] sous le nom d'*état moiré*.

Quelques fibres ont perdu leurs contours et semblent fusionnées avec les voisines. En certains endroits on ne voit que la striation longitudinale des fibres qui limite des canaux remplis de petites granulations qui remplissent la striation transversale entièrement disparue.

Le protoplasme cellulaire présente des vacuoles, qu'on voit très nettement, surtout dans les sections transversales des fibres. Les vacuoles siègent principalement autour des noyaux (pl. VIII, fig. 1).

Les noyaux sont comme hydropiques, boursouflés, perdent quelquefois leur forme allongée et se ramassent sur eux-mêmes, formant un sphéroïde à contours irréguliers : ils deviennent en somme vésiculeux. Ils présentent aussi des altérations métachromatiques (kariolysis), quelquefois aussi ils sont fragmentés (karyorrexis). Toutes les lésions décrites

1. Browicz, Ueber die Bedeutung der Veränderungen der Kittsubstanz der Muskelzellbalken des Herzmuskels (*Arch. f. pathol. Anat.*, Bd 134, 1893).
2. *Loc. cit.*
3. Renaut, *Traité d'histologie pratique*, 1893.

sont, en général, plus accentuées, en certain groupement de fibres.

Les capillaires du myocarde sont distendus par du sang qui, en général, est très bien conservé. Cette distension vasculaire aboutit, en certains endroits, à la rupture des parois et on observe alors de petits foyers hémorrhagiques. On ne voit jamais d'oblitérations vasculaires dans le cœur.

Vaisseaux. — Les vaisseaux, surtout les veines de quelques viscères (notamment du foie et des ganglions lymphatiques) présentent de profondes altérations dans leur structure. Les parois sont devenues énormément épaissies, homogènes et formées d'une masse hyaline qui se colore d'une manière uniforme et intense par les couleurs acides d'aniline (éosine) et dans laquelle il est impossible de distinguer les éléments anatomiques que la composaient primitivement. Dans d'autres endroits les parois sont infiltrées de leucocytes. On observe encore, en certains cas, des hémorrhagies, le long des gaines vasculaires. Dans l'intérieur de quelques vaisseaux ainsi altérés ou trouve des masses sanguines dont nous parlerons en décrivant les altérations du sang.

Sang. — Quand on fait agir *in vitro* la solution de ricine sur le sang, il se forme plus ou moins vite (selon la concentration de la solution de ricine) un précipité formé par l'accolement des hématies. Ce précipité se rassemble très vite et dans le liquide surnageant il est impossible de déceler la présence des érythrocytes. Cette agglutination des hématies est observée avec le sang défibriné et aussi avec les globules privés de sérum par centrifugation et lavages successifs avec l'eau physiologique.

On peut surprendre le mécanisme de ce phénomène en faisant passer dans une préparation microscopique de sang frais une solution de ricine. L'action de la ricine sur les globules rouges se traduit par la *gélification* de leur surface, qui, au lieu d'être glissante comme à l'état normal, devient collante, agglutinante, ce qui fait qu'ils s'accolent entre eux et se fusionnent en formant de grandes masses rougeâtres. Cette agglutination, cependant, ne se fait pas d'une manière

assez intense pour que les érythrocytes soient retenues par les autres au milieu d'un courant d'une certaine vélocité, comme cela se produit quand on fait passer entre la lame et la lamelle une goutte de solution de ricine. L'agglutination se fait seulement dans les bords du courant, ou dans les endroits où celui-ci a presque entièrement cessé. Ce fait a, selon notre manière de voir, une grande importance pour expliquer l'absence d'agglutination des hématies dans la plupart des vaisseaux des animaux empoisonnés par la ricine.

La ricine agit aussi sur le sérum, produisant un précipité floconneux de fibrine. Mais, ce précipité est aussi obtenu quand on traite par la ricine du sérum privé de fibrine. Le corps qui se précipite dans ces cas a tous les caractères de la fibrine et a été dénommé par Stillmark « fibrine de ricine » (*Ricinfibrin*).

Cette action de la ricine s'observe chez les animaux à sang chaud et chez ceux à sang froid. Il nous a été donné de vérifier, au microscope, qu'on n'observe aucune agglutination des hématies dans le sang circulant dans les capillaires de la membrane interdigitale d'une grenouille empoisonnée par de fortes doses de ricine.

Nous avons étudié aussi jusqu'à quelle concentration les solutions de ricine peuvent produire l'accolement des hématies et nous avons vérifié que l'agglutination de 5 cm. cubes de sang défibriné était encore obtenue avec 10 cm. cubes d'une solution aqueuse de ricine à 1 milligr. 25 p. 100. Une solution à 0 milligr. 625 p. 100 ne donna plus lieu au phénomène.

Le sang pris dans la circulation d'un animal malade ou tout de suite après la mort ne présente aucune altération.

Dans certains vaisseaux de quelques viscères, surtout dans ceux où la circulation est plus ralentie, on voit des masses dont l'origine est en majeure partie formée par l'accolement et la fusion des hématies. Ces masses présentent des endroits tout à fait homogènes, à côté d'autres où les érythrocytes sont relativement très bien conservés. Entre ces deux limites extrêmes, on voit toute la gamme d'altéra-

tions qu'on observe quand on fait agir, sous le microscope, la ricine sur le sang. Comme ces altérations sont très intéressantes et comme c'est par la connaissance de ce qui se passe *in vitro* qu'on peut se rendre compte de la formation des masses sanguines intra-vasculaires, nous allons tâcher de décrire ce qui se passe quand, dans une préparation microscopique de sang frais, on fait passer quelques gouttes d'une solution de ricine.

Dès que le courant liquide se forme au sein de la préparation, on voit au bout de quelques instants que les hématies perdent leur cohésion, se déforment et prennent l'aspect d'un ovoïde, plus ou moins allongé, dont la petite extrémité est tournée dans le sens du courant liquide. En même temps, on note que la surface des érythrocytes est comme *gélifiée* et les hématies semblent entourées d'une capsule comme certains microbes; on dirait des éléments isolés de pneumocoques géants entourés de leur gangue albumineuse. Quand les hématies présentent cet aspect, elles deviennent agglutinantes et se collent entre elles : le champ du microscope présente des agglomérations dans lesquelles il est facile de reconnaître ses éléments constitutifs, plus ou moins altérés. Ces masses augmentent de volume par l'addition de nouvelles hématies qui viennent adhérer à leur surface, en même temps que dans le centre du groupement se passent d'autres phénomènes, qui se caractérisent par la fusion des globules rouges. Les contours de ses éléments s'effacent peu à peu et leurs corps se fusionnent, en formant une masse d'aspect granuleux dans laquelle on devine quelques vagues contours. Dans un stade plus avancé, les granulations disparaissent et on ne voit qu'une masse rougeâtre, homogène qui constitue le centre entouré d'éléments plus ou moins altérés, la zone la plus extérieure étant formée par des hématies plus ou moins normales. Au bout d'un certain temps, le processus de fusion s'étend à toute la masse et, alors, on ne voit plus au champ du microscope que de larges plaques homogènes de couleur rougeâtre à contours plus ou moins irréguliers. Pendant qu'on voit ces phénomènes du côté des hématies, on observe aussi la pré-

cipitation de réseaux fibrineux. Pour bien observer les phénomènes du côté des érythrocytes, il vaut mieux employer du sang défibriné, où le dépôt de fibrine n'est pas assez abondant pour gêner l'observation.

Dans les masses sanguines intra-vasculaires, les réactifs propres de la fibrine (méthode de Weigert) montrent que cette substance existe en très petite quantité; elle se voit surtout près des parois des vaisseaux. Ces altérations sanguines sont observées à un plus haut degré sur le foie, les ganglions lymphatiques et dans les poumons, ensuite viennent les reins, la rate et les capsules surrénales. Le sang des intestins n'est pas, en général, très altéré.

Appareil respiratoire. — *Poumons*. Les poumons sont en quelques cas (surtout dans la forme asphyxique) le siège d'une hypérémie intense. Dans quelques endroits, on constate la présence d'infarctus, plus ou moins considérables. Les capillaires sanguins sont extrêmement dilatés et constituent le centre d'une irradiation leucocytaire qui envahit le tissu pulmonaire. Cette infiltration de leucocytes est, en certains endroits, si notable qu'elle gêne l'observation des autres éléments du tissu pulmonaire. Cette infiltration leucocytaire, vraie inflammation purulente du tissu pulmonaire, se trouve disséminée par groupes dans le parenchyme des poumons (voir pl. VIII, fig. 5).

Appareil urinaire. — *Reins*. Les reins sont toujours le siège de très profondes altérations. Les glomérules de Malpighi sont, en général, en assez bon état; on observe quelquefois la tuméfaction des cellules de la capsule de Bowman, surtout de celles du feuillet pariétal. Les espaces capsulaires sont, en certains cas, distendus par un épanchement sanguin ou, plus rarement, par un exsudat fibrineux. Les capillaires glomérulaires qui sont, en général, gonflés de sang sont, en certains cas, atteints de dégénérescence hyaline.

C'est dans les tubes sécréteurs que les lésions sont le plus constantes et le plus prononcées. L'épithélium est, dans certains tubes (*tubuli contorti*), extrêmement tuméfié, le protoplasme est granuleux, vacuolisé, et les noyaux sont le siège d'altérations métachromatiques; ou se colorent très

peu ou ne prennent pas du tout la couleur (voir pl. VIII, fig. 6[1]).

Dans les tubes droits et dans les tubes collecteurs, les épithéliums sont parfois détachés en bloc. Les cellules sont peu altérées, et très rarement nécrosées. Elles sont plus petites qu'à l'état normal. On observe souvent l'éclatement des cellules qui, mélangées aux noyaux et à leurs débris, forment à l'intérieur des tubes des cylindres qui se retrouvent dans l'urine. On voit souvent aussi des extravasations sanguines dans la lumière des tubes rénaux. Les vaisseaux, surtout les veines, présentent les altérations déjà décrites. Souvent ils se rompent et donnent lieu à des hémorrhagies qui constituent de petits foyers qui détruisent le parenchyme rénal. On ne constate pas de dégénérescence graisseuse des éléments rénaux, au moins dans les cas de mort rapide. Ces lésions rénales n'envahissent pas tout le parenchyme des reins. A côté des endroits où l'altération des éléments est au maximum, on trouve des zones plus ou moins bien conservées. Il nous semble hors de doute que les lésions du rein se trouvent dans les endroits correspondant aux taches jaunâtres qu'on voit sur ces organes à l'examen macroscopique.

L'examen microscopique de l'urine (qui est presque toujours albumineuse) montre la présence de nombreux cylindres hyalins, épithéliaux et quelquefois hémorrhagiques. Le dépôt abandonné par l'urine de quelques animaux était formé par une vraie purée de cylindres. Les lésions rénales dans l'empoisonnement ricinique ont été signalées déjà par le professeur Kobert[2].

Capsules surrénales. — Ce sont les hyperémies et les hémorrhagies qui priment dans les lésions de ces organes.

Des altérations cellulaires (tuméfaction, nécrose) y sont aussi observées.

Appareil digestif. — *Estomac.* Les lésions de l'estomac ne sont pas très intéressantes. Elles se limitent à une congestion plus ou moins intense et à l'altération des cellules

1. Ces altérations n'ont rien de semblable avec celles qu'on observe toujours, sur ces cellules, et dues aux procédés de fixations employés.
2. Kobert, *Lehrbuch der Intoxikationen* (Stuttgart F. Enke).

épithéliales de la région pylorique. Ces lésions, très inconstantes d'ailleurs sont, quand elles existent, très limitées, la région pylorique étant leur siège de prédilection.

Intestins. — Au contraire, les intestins sont le siège de très profondes altérations. Les cellules épithéliales sont en certains endroits complètement détruites et réduites à un amas de petites granulations qui se colorent d'une manière intense par l'éosine, parmi lesquelles on voit des noyaux et des débris de noyaux. Dans d'autres cas l'altération cellulaire n'est pas si profonde, on ne voit pas ces phénomènes de *cytorrhexis*. Les cellules deviennent plus grandes, leur protoplasma est granuleux et plein de vacuoles. Les noyaux sont vésiculeux et présentent des altérations de chromatolyse (Pl. IX, fig. 8). En certains cas les cellules des villosités se détachent en bloc, comme un doigt de gant, qu'on retrouve dans le contenu intestinal. Les parois intestinales présentent une infiltration très prononcée de leucocytes polynucléaires, qui dans certains endroits présente les caractères d'une inflammation purulente : ce sont de vrais petits abcès. On comprend très bien que l'évolution de ces abcès puisse donner lieu à des ulcérations intestinales, dont parlent Kobert et Stillmark ; mais nous devons dire que, dans les espèces animales que nous avons employées dans nos recherches (cobayes, lapins), il ne nous a jamais été donné de vérifier, au microscope, ces ulcérations, la mort ayant toujours lieu avant que la suppuration se soit déclarée. Les vaisseaux des intestins sont dans la plupart des cas très dilatés et gorgés de sang. Les hémorrhagies sont fréquentes, et on voit souvent que les éléments qui constituent les parois intestinales sont noyés dans un vrai lac sanguin, qui dissocie ces éléments. Les plaques de Peyer sont gonflées, œdémateuses ; quelquefois hémorrhagiques. Le contenu intestinal est formé d'un mucus gluant dans lequel flottent des débris cellulaires, des manchons cellulaires, des villosités, des leucocytes et souvent aussi des globules rouges.

A côté de ces cas où les lésions intestinales sont si prononcées, on en observe d'autres où ces lésions sont à peu près nulles.

Foie. — Le foie est toujours très profondément atteint presque dans tous ses éléments. Les cellules hépatiques présentent tantôt de la dégénérescence graisseuse et beaucoup plus souvent de la nécrose. On voit des foyers de nécrose parfaitement limités et disséminés dans l'épaisseur du parenchyme hépatique, qui en est comme farci (pl. IX, fig. 7). Ces foyers, dont la distribution ne semble pas obéir à une disposition anatomique quelconque, correspondent aux taches blanchâtres qu'on note à l'examen macroscopique. Ces foyers sont formés par des cadavres de cellules qui se montrent à l'examen microscopique sous forme de plaques homogènes à contours plus ou moins flous qui se colorent d'une manière uniforme et dont les noyaux ne se colorent plus ou à peine. A côté de ces lésions extrêmes, en foyer, on trouve dans tout le parenchyme hépatique d'autres altérations qui s'étendent à toutes les cellules : le protoplasme est granuleux, trouble, la cellule est augmentée de volume, tuméfiée, pleine de vacuoles (pl. VIII, fig. 3 et 4). Dans quelques cellules l'altération du protoplasme est si considérable qu'elle aboutit à la disparition presque complète de celui-ci et on ne voit plus que la membrane cellulaire, le cadavre du noyau et quelques menus débris de protoplasme. Les noyaux présentent de profondes altérations métachromatiques (karyolysis, pyknosis). En certaines cellules on observe des phénomènes de karyorrhexis.

Les vaisseaux hépatiques sont dilatés et gorgés de sang. La dilatation excessive aboutit très fréquemment à des ruptures vasculaires et on voit, alors, les travées hépatiques et les cellules elles-mêmes dissociées par le sang. Dans quelques endroits se forment de petites cavités remplies d'une bouillie constituée par un mélange de sang et de débris cellulaires. Les gros vaisseaux veineux, qui présentent les profondes altérations de leurs parois, dont nous avons parlé à propos de l'histologie pathologique de l'appareil vasculaire, sont en grande majorité obstrués par les masses sanguines, dont nous avons parlé en décrivant les altérations des hématies.

Les voies biliaires sont, en général, respectées. Dans l'in-

térieur des canaux biliaires on trouve quelquefois du sang épanché.

Rate. — La rate est presque dans la totalité des cas très atteinte et dans sa pulpe et dans les corps de Malpighi. Ceux-là, cependant, sont en général bien moins malades : les cellules lymphoïdes des follicules malpighiens sont en majorité intactes; il y en a quelques-unes qui sont gonflées et dont les noyaux sont fragmentées. Bien plus profondes sont les lésions de la pulpe : il y a des endroits où les cellules sont tout à fait détruites et ne sont représentées que par une poussière protoplasmatique, mélangée à des débris de noyaux ou à des noyaux entiers. Les sinus sanguins sont distendus par le sang.

Ganglions lymphatiques. — Les ganglions qui avoisinent le point d'inoculation sont le siège de très profondes altérations que l'on retrouve toujours aussi sur les ganglions mésentériques, quelle qu'ait été la voie d'introduction de la ricine.

Les cellules lymphoïdes sont les unes nécrosées, les autres gonflées et, en grande partie, réduites à des débris dans lesquels on voit des poussières de noyaux. Les capillaires sanguins, extrêmement dilatés, sont obstrués par les masses provenant de l'agglutination des hématies. Les hémorrhagies sont fréquentes. Dans l'intérieur des sinus lymphatiques on voit des masses de pigment jaune.

Point d'inoculation. — Quand la ricine est administrée par injection hypodermique, on voit, dans les cas de réaction locale, un œdème de tous les tissus, des obstructions vasculaires par des masses sanguines altérées et une intense infiltration leucocytaire des bulbes pileux.

Il n'est pas besoin d'une longue comparaison pour apercevoir la presque identité des lésions microscopiques que nous venons de décrire avec celles produites par les toxines microbiennes. En réalité il y a une surprenante ressemblance entre les lésions du cœur dans l'intoxication ricinique et celles décrites par Mollard et Regaud[1] dans la myocardite diphtérique.

1. Regaud, *loc. cit.*

Les lésions nécrotiques du foie et des reins sont, à quelques différences près, celles qui ont été décrites dans la diphtérie par Flexner[1], dans la fièvre jaune par Sanarelli[2] (la dégénérescence graisseuse est bien plus intense dans cette maladie) et dans d'autres maladies microbiennes.

Les intenses congestions intestinales rappellent celles qui ont été produites par Lépine et Lyonnet avec la toxine typhique, par Arloing avec la toxine du « bacillus liquefaciens bovis ».

La vaso-dilatation qu'on trouve dans tous les organes dans l'empoisonnement par la ricine s'observe aussi au cours des toxémies microbiennes comme l'ont vérifié Charrin, Gley, Morat, Doyon, Courmont, Henriquez et Hallion, Guinard, etc.

De semblables lésions s'observent aussi dans l'empoisonnement par les venins de certains animaux, comme l'a démontré Nowak[3] pour les venins des serpents et des scorpions.

Ces faits d'ordre pathologique viennent confirmer encore les affinités que la chimie a trouvées entre les toxines microbiennes, les venins et les poisons trouvés dans certains végétaux supérieurs, comme celui que nous venons d'étudier.

Cette nouvelle classe de poisons, les *toxines végétales*, dont la toxicographie est due au savant professeur Kobert (de Dorpat) et à ses élèves, constitue une des questions les plus importantes et les plus difficiles de la toxicologie moderne.

1. Flexner, *loc. cit.*
2. Sanarelli, Étiologie et pathogénie de la fièvre jaune (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XI, 1er et 2e mémoires).
3. Nowak, *loc. cit.*

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE VIII

FIG. 1. — Coupe transversale du cœur d'un cobaye empoisonné par la ricine. Fixation dans la solution saturée de sublimé dans l'eau physiologique. (Zeiss, obj. $\frac{1}{12}$, imm. oc. 2.)

FIG. 2. — Coupe longitudinale d'un cœur. Empoisonnement par la ricine. (It. Zeiss, obj. $\frac{1}{12}$, imm. oc. 2.)

FIG. 3. — Foie. Empoisonnement par la ricine. (It. Zeiss, *id.*, *id.*)

FIG. 4. — Cellule du foie. (It. Zeiss, obj. $\frac{1}{12}$, imm. oc. 2.)

FIG. 5. — Poumon. (It. Zeiss, obj. $\frac{1}{12}$, imm. oc. 2.)

FIG. 6. — Rein. (It.). Fixation dans la solution saturée de sublimé dans l'eau physiologique. (Zeiss, obj. $\frac{1}{12}$, imm. oc. 2.)

PLANCHE IX

FIG. 7. — Foie. (It. It.)

FIG. 8. — Intestin (villosité). (It. It.)

IV

ÉTUDE SUR LA CYSTINURIE

Par M. Henri MOREIGNE

INTRODUCTION

La cystinurie est une affection extrêmement rare, qui doit son nom à la présence, dans l'urine, d'un corps de nature spéciale, la *cystine*. L'existence de l'azote et du soufre dans la molécule de ce corps révèle nécessairement son origine albuminoïde.

L'importance pathologique qui s'attache à l'élimination de la cystine par les urines tient surtout aux troubles qu'elle peut mécaniquement occasionner par la formation de concrétions dans le rein ou la vessie (lithiase rénale, calculs vésicaux) nécessitant parfois l'intervention du chirurgien.

La cystine offre un intérêt réel pour le physiologiste et le chimiste, parce que sa synthèse, qui nous donnerait probablement de précieux renseignements sur le lieu et le mode de sa formation dans l'organisme, n'a pas encore été faite.

La cystinurie semble plus fréquente chez l'homme que chez la femme et particulièrement chez les jeunes sujets et, fait important, il n'est pas rare de l'observer chez des frères et des sœurs, pendant plusieurs générations. La plupart des sujets dont l'urine laisse déposer un sédiment de cystine sont débilités et anémiés, mais il arrive aussi que l'aspect général n'offre rien d'anormal. L'élimination de la cystine peut n'être que transitoire : apparaître à un moment donné et disparaître ensuite.

Parmi les quelques auteurs qui ont eu la rare occasion

d'étudier la cystinurie, il en est un certain nombre qui ont apporté sur cette question des documents importants, mais ne permettant pas, toutefois, de sortir définitivement du domaine des hypothèses.

Le hasard m'ayant mis en présence d'un cas de cystinurie qu'il m'a été facile de suivre, j'ai pu me livrer à un examen spécial des urines pendant de longs mois. De ces nombreuses analyses se dégagent des données intéressantes, qui jetteront, je l'espère, un peu de lumière dans le champ encore si obscur de cette curieuse affection.

Je crois devoir dire, dès maintenant, qu'il faut se garder de prendre, comme on l'a fait jusqu'ici, l'effet pour la cause et confondre la cystinurie, ou plutôt — ainsi que je le démontrerai — cet état spécial de l'organisme que l'on désigne sous le nom de cystinurie, avec le phénomène le plus apparent de cet état et aussi le plus important au point de vue pathologique, l'élimination de la cystine.

Avant d'entrer dans le détail des recherches personnelles auxquelles je me suis livré, il me semble nécessaire d'exposer rapidement, parce que nous aurons occasion de les utiliser au cours de cette étude, les principales propriétés de la cystine et d'analyser ensuite, en y ajoutant les réflexions qu'ils m'auront suggérées, les travaux faits ou les théories émises sur la cystinurie.

I. — CYSTINE : SES PROPRIÉTÉS, SON DOSAGE DANS L'URINE

La cystine a été découverte en 1805 par Wollaston dans un calcul extrait de la vessie d'un enfant de 5 ans. En 1808, le même chimiste la retrouve dans un autre calcul. A partir de cette époque, les observations se succèdent.

Cloëtta a signalé la présence de ce composé dans les reins du bœuf[1]; Scherer l'a rencontré dans le foie d'un buveur mort du typhus[2].

D'après Stadthagen[3], on ne rencontre pas de cystine dans

1. *Ann. d. Chem. u. Pharm.*, t. XCIX, p. 289.
2. *Jahresbericht d. Chem.*, 1857, p. 561.
3. *Zeit. physiol. Chem.*, IX, 129.

l'urine normale. E. Goldmann et E. Baumann[1] pensent que cette dernière renferme de très petites quantités d'une substance voisine de la cystine, que l'on peut isoler à l'aide du chlorure de benzoyle.

La cystine est à peu près insoluble dans l'eau; c'est pourquoi elle apparaît dans l'urine sous forme de sédiments et quelquefois, mais plus rarement, de calculs. Elle est insoluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme; presque insoluble dans les acides acétique et tartrique et dans le carbonate d'ammoniaque; cette dernière propriété explique comment on trouve des cristaux de cystine dans l'urine en putréfaction. Elle est soluble dans les acides minéraux, les alcalis et l'acide oxalique.

Elle cristallise en *tablettes hexagonales* très régulières et très nettes au microscope. On observe aussi quelquefois des formes prismatiques. Ses solutions dévient fortement à gauche le plan de la lumière polarisée; la déviation est beaucoup plus forte en solution chlorhydrique qu'en solution ammoniacale, ainsi que l'indiquent les déterminations suivantes :

Dissolution ammoniacale (1 p. 100)	$[\alpha]$ j	= — 142°
Dissolution dans HCl fort (0,84 — 2,1 p. 100)	$[\alpha]$ D	= — 205°9
— HCl faible (2,13 p. 100)	$[\alpha]$ D	= — 214°

Sous l'action des alcalis, le soufre de la cystine se sépare rapidement à l'état de sulfure alcalin; mais la réaction n'est *pas complète*, même après une ébullition de plusieurs heures.

Traitée à chaud par l'eau de baryte[2], la cystine perd tout son azote sous la forme d'ammoniaque. Il ne se produit pas de méthylamine.

Les expériences de Mauthner[3] sur l'action de l'eau sur la cystine en tube scellé montrent également que le départ de l'azote se fait sous forme d'ammoniaque sans trace de méthylamine.

Les faits précédents indiquent que le groupe AzH^2 contenu dans la molécule de la cystine est fixé au carbone cen-

1. *Ibid.*, XII, 254.
2. *Zeit. physiol. Chem.*, V, 329.
3. *D. chem. G.*, XVII. 293; XVIII, 451.

tral et ne fait pas partie du groupe méthyle. Ils établissent, en outre, que ce corps est un sulfure et non une sulfine ou une sulfone, puisqu'il y a formation de sulfures minéraux avec les oxydes sans trace de sulfite ni de sulfate.

Traitée par l'acide nitreux, la cystine fournit de l'acide pyruvique[1]. Chauffée avec de l'acide nitrique, elle se dissout en se décomposant; le résidu de l'évaporation est rouge brun et ne donne aucune coloration spéciale avec l'ammoniaque (différence avec l'acide urique).

Lorsqu'on agite une dissolution de cystine dans la soude avec du chlorure de benzoyle, il se forme de la *benzoylcystine*, réaction que l'on a cherché à utiliser pour doser la cystine dans l'urine, en raison de la presque insolubilité dans l'eau de ce composé.

En réduisant la cystine par l'étain et l'acide chlorhydrique, on obtient la *cystéine*. Ce dernier corps représente l'acide α amido-thiolactique : $CH^3 — C.(AzH^2)HS — CO^2H$. C'est une poudre cristalline blanche, qui se distingue nettement de la cystine par son aspect, sa solubilité dans l'eau et l'acide acétique, et qui reproduit facilement la cystine par oxydation.

La cystéine a des propriétés basiques; elle n'est stable qu'en milieu acide ou à l'état sec. Sa solution aqueuse laisse déposer peu à peu à l'air des cristaux de cystine. Cette transformation en cystine est plus rapide en milieu alcalin et elle se fait instantanément en présence d'un oxydant faible.

Plusieurs chimistes ont contribué à établir la composition et la constitution de la cystine; mais c'est Baumann qui a définitivement fixé sa formule représentée par $C^6H^{12}Az^2S^2O^4$.

D'après Kulz[2] et Baumann[3], elle dérive de l'acide α-thiolactique et représente l'*acide dithioamidobilactique* :

```
CH³                    CH³
 |  /AzH²      AzH²\  |
 C<                  >C
 |  \S ——————————— S/  |
CO²H                   CO²H
```

1. *Zeit. physiol. Chem.* (*loc. cit.*), 329.
2. KULZ, *Maly's Jahresb.*, XVI, 75.
3. BAUMANN, *Zeit. physiol. Chem.*, VIII, 299.

Sa formule montre qu'elle contient 26,45 p. 100 de son poids de soufre et 11,57 p. 100 d'azote.

Comme la cystine n'a été rencontrée que chez les cystinuriques, qui en éliminent d'ailleurs fort peu ; comme sa synthèse n'a pas encore été faite et qu'il s'agit d'une affection fort rare, on comprend combien il est difficile d'entreprendre son étude.

Je ne puis exposer ici, sans sortir des limites que je me suis tracées, les essais de synthèse qui ont été faits par quelques expérimentateurs et qui ont tous conduit, jusqu'alors, à des résultats négatifs. Je signalerai toutefois les tentatives intelligentes dirigées dans ce sens par M. C. Chabrié [1].

Il a cherché, sachant les relations étroites qui rattachent la cystine à la cystéine, à préparer synthétiquement cette dernière en partant de l'*alanine* ou acide amido-propionique, dont la formule de constitution a beaucoup d'analogie avec celle de la cystéine.

$CH^3 — CH\ (AzH^2) — CO^2H$ alanine. $CH^3 — C\ (AzH^2)\ HS — CO^2H$ cystéine.

Bien qu'il n'y soit pas parvenu, je crois que son idée était rationnelle et que là, probablement, est le véritable point de départ.

Il a pu, d'autre part, vérifier l'exactitude de la formule attribuée à la cystine par Baumann, grâce à l'obligeance de M. le professeur Guyon qui lui a remis deux calculs extraits par Civiale à deux frères irlandais.

Les calculs de cystine ont un aspect et une texture très caractéristiques ; ils sont de couleur jaunâtre, un peu translucides, assez légers, de faible consistance, friables sous l'ongle et facilement reconnaissables quand on les a vus une première fois.

Ils sont *extrêmement rares* et beaucoup de chimistes n'ont jamais eu l'occasion d'en observer. Il n'existe, en effet, qu'un nombre très restreint d'observations de cystinurie dans la science et, la plupart du temps, cette affection se mani-

1. C. Chabrié, *Ann. des mal. des org. génito-urinaires*, mars 1895.

feste dans l'urine par des sédiments et non par des calculs.

Pour extraire la cystine des calculs, on se sert du procédé Lassaigne : on les pulvérise finement, on les traite par l'ammoniaque ou la potasse, on filtre et on précipite la cystine dissoute dans l'alcali par l'acide acétique. On la purifie par des cristallisations dans l'ammoniaque.

On caractérisera facilement les calculs et sédiments de cystine par les propriétés physiques, chimiques et microscopiques que nous venons d'exposer. On pourra, en outre, mettre en évidence le soufre qui fait partie intégrante de la molécule : en faisant bouillir avec une lessive alcaline, il se produit un sulfure alcalin qui donne du sulfure de plomb par addition d'un sel de plomb et une couleur violette avec le nitroprussiate de soude. Chauffée sur une lame de platine, la cystine brûle sans fondre en développant une odeur pénétrante qui rappelle l'acide prussique.

Dosage de la cystine dans l'urine. — Dans une urine de cystinurique, la cystine ne se dépose généralement pas en totalité à l'état sédimenteux. Mester[1] aurait remarqué qu'une urine acide peut en dissoudre jusqu'à 0 gr. 50 par litre (?), chiffre considérable en la circonstance, si l'on songe qu'il peut se trouver supérieur à la quantité de cystine renfermée dans certaines urines.

Löbisch, pour doser la cystine, a conseillé d'opérer sur 500 cm. cubes d'urine, d'y ajouter 20 cm. cubes d'acide acétique et de laisser reposer 24 heures.

Ce procédé est *mauvais et doit être rejeté :* la précipitation, si elle se produit, se fait d'une manière variable et incomplète. En l'appliquant aux urines que j'ai analysées, il m'a été impossible de précipiter la moindre trace de cystine; seul, l'acide urique se déposait.

Stadthagen chauffe l'urine avec une *solution alcaline d'oxyde de plomb.* Ce procédé, basé sur la réaction qui a été signalée plus haut, ne donne pas non plus de bons résultats : la séparation du soufre reste *très incomplète,* même après une ébullition de plusieurs heures.

1. B. Mester, *Zeit. physiol. Chem.*, XIV, 109, 147.

E. Goldmann[1] dose la cystine à l'état de benzoylcystine. Cette méthode est meilleure que les précédentes. Cependant, Baumann prétend que le chlorure de benzoyle ne précipite que 45 p. 100 de la cystine en solution.

Barissow[2] a cherché à utiliser la réaction suivante, découverte par Brenzinger[3] : le chlorhydrate de cystine forme avec le chlorure de mercure un composé cristallin presque insoluble et de composition connue $C^6H^{14}Az^2S^2O^4Hg^3Cl^6$. Ce procédé, tel qu'il a été décrit par l'auteur, est d'une application difficile; il exige de nombreuses précautions et les résultats qu'il donne ne sont pas exempts de reproches.

Mester[4] dose le soufre total et le soufre complètement oxydé (sulfates et phénols-sulfates); la différence entre ces deux résultats donne le *soufre incomplètement oxydé total* qui comprend la cystine plus les autres éléments sulfurés non oxydés de l'urine.

Or, cet auteur admet que l'urine normale contient, en moyenne, une quantité de soufre incomplètement oxydé égale à 17 p. 100 du soufre total, et les recherches que j'ai faites me conduisent sensiblement aux mêmes résultats : cette proportion varie généralement de 15 à 20 p. 100 et, dans certains cas, peut même descendre à 10 ou 12 p. 100. La différence entre le soufre incomplètement oxydé total et le soufre incomplètement oxydé normal (17 p. 100) donnerait, d'après Mester, le soufre correspondant à la cystine et, par suite, la cystine elle-même.

Il est bien évident que l'on n'obtiendra, par ce procédé, qu'un dosage tout à fait approximatif et non un dosage exact en valeur absolue; car rien n'autorise, *a priori*, à évaluer en cystine tout le soufre incomplètement oxydé dépassant la normale admise, même en admettant — ce qui n'est pas — que cette normale reste invariable. Une partie de ce soufre pourrait, en effet, appartenir à d'autres éléments sulfurés organiques, et j'ajouterai que cette façon d'envisager les

1. *Loc. cit.*
2. *Zeit. physiol. Chem.*, t. XIX, p. 511-520.
3. *Ibid.*, t. XV, p. 522-558.
4. *Loc. cit.*

choses répond bien à ce que je chercherai à établir plus loin, à savoir que, la cystinurie devant être considérée comme un état de l'organisme dans lequel les oxydations sont diminuées, il est logique d'admettre que la cystine, produit sulfuré incomplètement oxydé, subit des variations dans le même sens que celles des autres produits sulfurés incomplètement oxydés qui l'accompagnent.

Mais alors, dans cet ordre d'idées, les résultats fournis par le procédé Mester représenteront, non pas des quantités de cystine en valeur absolue, mais bien des valeurs que l'on pourra considérer, jusqu'à un certain point, comme proportionnelles à ces quantités. Comme conséquence naturelle de cette conception, on est conduit à dire que les valeurs du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total devront varier elles-mêmes dans le même sens que les quantités de cystine. Et voilà la raison qui m'a fait employer, faute de mieux, le procédé Mester dans mes recherches et qui m'a porté à croire qu'il pouvait rendre des services.

Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel de la question, n'ayant pas à notre disposition de procédé de dosage de la cystine dans l'urine exact en valeur absolue, il me paraît bien difficile d'apprécier avec certitude et d'une façon indiscutable la nature d'une influence médicamenteuse ou autre sur l'élimination proprement dite de la cystine.

J'étudie en ce moment un procédé de dosage de la cystine en valeur absolue sur lequel je reviendrai un peu plus loin.

II. — OPINIONS DES AUTEURS SUR LA CYSTINURIE ET LA FORMATION DE LA CYSTINE DANS L'ORGANISME. — APPRÉCIATIONS.

En raison de son origine albuminoïde, on a pu se poser les questions suivantes : la cystine provient-elle de la désassimilation régulière des matières protéiques dont elle serait un simple produit de transition qui, en temps ordinaire, disparaît totalement ou à peu près totalement, pour aboutir aux éléments sulfurés habituels de l'urine, mais que des causes diverses peuvent préserver de cette destruction? ou

bien se forme-t-elle dans l'organisme exclusivement à l'état pathologique? En d'autres termes, est-elle simplement un produit ayant subi une régression incomplète? ou bien résulte-t-elle d'une déviation dans le phénomène de la désassimilation des matières protéiques?

Les expériences de M. Jaffé[1] et de MM. Baumann et Preusse[2] viennent à l'appui de la première manière de voir. Ces auteurs ont fait apparaître dans l'urine du chien, après ingestion de benzène bromé C^6H^5Br, des produits de substitution de la cystéine, laquelle fournit très facilement de la cystine par simple oxydation.

D'autre part, E. Goldmann[3], dans une série de recherches entreprises dans le laboratoire de Baumann, a montré que, chez le chien, la plus grande partie du soufre de la cystéine ingérée apparait dans l'urine sous forme d'acide sulfurique (environ les 2/3); le reste contribue à augmenter la proportion des combinaisons organiques sulfurées de l'urine.

A côté de ces résultats, il est juste d'ajouter que B. Mester[4] n'a pu obtenir d'élimination de cystéines substituées après avoir fait prendre à un homme du benzène chloré.

Baumann et L. von Udransky[5] ont montré qu'il existait, d'une façon constante, dans les *urines et les fèces* des cystinuriques, des *diamines* « la cadavérine ou pentaméthylène-diamine $C^5H^{14}Az^2$ et la putrescine ou tétraméthylène-diamine $C^4H^{12}Az^2$ ». Leurs résultats ont été confirmés par Stadthagen et Brieger[6]. — Comme ces substances se forment dans la putréfaction des matières albuminoïdes, ainsi que l'a montré Brieger, on a pensé que l'on pourrait considérer la cystinurie comme un symptôme d'un état infectieux de l'intestin.

Mais la cystinurie se prolongeant généralement de nombreuses années — la malade dont je rapporterai l'histoire plus loin nous en fournit un exemple — et pouvant même durer toute la vie, on se trouverait, s'il en était ainsi, en

1. *Deutsch. chem. Gesell.*, t. XII, p. 1092.
2. *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. V, p. 309; 1881.
3. *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. IX, p. 269; 1885.
4. *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. XIV, p. 148.
5. *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. XIII, p. 562.
6. *Maly's Jahresb.*, t. XIX, p. 453.

présence d'une infection vraiment bien tenace et bien singulière.

D'autre part, les microbes habituels de la putréfaction ne paraissent pas devoir être mis en cause pour les raisons suivantes : D'abord on a constaté que les indoxyl- et les phénylsulfates sont plutôt diminués qu'augmentés dans les urines des cystinuriques; ensuite, l'antisepsie intestinale faite par des irrigations et des lavages de l'intestin ainsi que par le salol n'a produit aucun résultat et n'a pas modifié sensiblement l'élimination des diamines et de la cystine par l'urine.

Enfin, il est difficile d'admettre que la production de la cystine accompagne celle des diamines dans l'intestin, car les fèces des cystinuriques ne renferment jamais de cystine. Il ne peut exister non plus de relation de cause à effet entre la formation des diamines et la production de la cystine dans l'économie : en faisant ingérer, à des chiens, de la cadavérine et de la putrescine, Von Udransky et Baumann [1] n'ont provoqué aucune élimination de cystine. Ils ont, en outre, montré que ce corps n'est parfois accompagné dans l'urine que de traces de ces bases et qu'il fait complètement défaut dans les fèces des cystinuriques, alors qu'on y rencontre toujours les deux diamines en question.

Harley admet que c'est le foie qui produit la cystine et que, seul, il contient assez de composés sulfurés pour lui donner naissance. Marowski [2] ayant observé la coexistence de la cystinurie et de l'acholie en a déduit que la première était une conséquence de l'impuissance du foie à fabriquer les acides biliaires. Ce qui paraît donner quelque apparence de vérité à cette interprétation, c'est que Schérer [3] a trouvé de la cystine dans un foie de typhique. On a fait remarquer, à ce sujet, qu'il s'agissait d'un fait isolé et que, en général, la cystinurie n'était accompagnée d'aucun phénomène hépatique apparent. En ce qui me concerne, il me semble que la formation de la cystine par le foie n'implique pas nécessairement une lésion hépatique.

1. *Zeit. f. physiol. Chem.*, t. XV, p. 77.
2. *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, t. IV, p. 449.
3. *Loc. cit.*

On a encore trouvé de la cystine dans l'urine de l'intoxication phosphorée et dans le foie du cheval (Drechsel).

E. Ronalds[1], de son côté, tend à faire de la cystinurie une malade occasionnée par des affections du poumon ou du foie, parce qu'il aurait observé en pareilles circonstances une augmentation du soufre incomplètement oxydé ; mais il n'est pas douteux qu'il peut y avoir augmentation de ce soufre sans qu'il soit dû à la cystine.

S. Délepine[2] pense qu'il existe dans certaines urines un composé qui, sous l'influence d'une fermentation spéciale, se transforme en cystine; et, pour expliquer la présence possible de ce corps dans certains organes tels que le rein et le foie, il admet que cette fermentation cystinique peut commencer dans l'organisme.

E. Külz[3] a signalé la présence de la cystine dans les produits d'une digestion pancréatique artificielle; mais il n'affirme pas que ce soit le cas général et que les bactéries ne soient pas la cause du phénomène.

On a déduit de cette constatation que la cystine pourrait bien se former dans l'intestin sous l'influence de la digestion pancréatique des matières albuminoïdes. A ce sujet, on peut faire remarquer que cette formation de cystine *in vitro* ne prouve pas que, dans la cystinurie, ce corps prenne naissance dans l'intestin. Rien n'empêche d'admettre qu'il se forme dans l'organisme par fermentation anaérobie des cellules. — Je reviendrai sur ce point.

M. C. Chabrié[4], dans le travail cité plus haut, passe en revue avec méthode les travaux faits par ses devanciers sur la cystinurie. Il est obligé également de se renfermer dans le champ des hypothèses dont il est parvenu, cependant, à en resserrer les limites autant qu'il lui était possible de le faire en pareilles circonstances. Par élimination, il arrive à formuler les conclusions suivantes :

« On peut penser, dit-il, que la cystine prend naissance

1. *Phil. mag.*, 3e série, t. XXIX, p. 406.
2. *Proc. roy. Soc.*, t. XLVII, p. 198.
3. *Zeit. f. biol.*, t. XXVI, p. 415-417.
4. *Loc. cit.*

« par la *digestion pancréatique des albuminoïdes*, car Külz en « a obtenu en soumettant de la fibrine à l'action du suc pan- « créatique artificiel... La formation pancréatique de la cys- « tine n'est pas incompatible avec les faibles quantités « d'indican trouvées dans les urines des cystinuriques. Ce- « pendant, en voyant, comme l'ont montré Udransky et « Baumann, des diamines accompagner la cystine dans les « urines et les (matières fécales?) on peut penser que ces « composés ont une même origine, et que la provenance « anaérobie de la cystine est suffisamment démontrée.

« Dans cet ordre d'idées, on peut conclure que la cysti- « nurie est une *maladie infectieuse*, comme le pense Déle- « pine, ou bien qu'elle est une affection par *ralentissement* « *de la nutrition*, puisque les alcaloïdes apparaissent dans « l'urine dans les cas où l'hématose se trouve contrariée sans « que les microbes soient nécessairement en jeu.

« Comme dans les cas où la cystine serait formée par le « suc pancréatique, on pourrait espérer diminuer sa produc- « tion... »

J'aurai l'occasion, plus loin, d'apprécier les différentes hypothèses qui viennent d'être formulées.

Quelques auteurs ont cherché à savoir s'il existait des relations précises entre la quantité de cystine éliminée et certains éléments de l'urine. Les résultats obtenus sont peu nombreux et la plupart du temps contradictoires.

D'après B. Mester et H. Léo, l'alimentation et l'exercice musculaire n'ont pas d'influence sensible sur l'élimination de la cystine. Pour quelques-uns, l'acide urique est à peu près en quantité normale; pour d'autres, il y aurait alternance entre la quantité de cystine et la quantité d'acide urique.

Pour Niemann, il existerait une variation parallèle et simultanée de l'acide sulfurique et de la cystine, tandis que Mester aurait observé une variation inverse.

En résumé, on voit que malgré les documents intéressants, mais souvent contradictoires, apportés par un certain nombre d'expérimentateurs, on n'est pas encore parvenu à établir définitivement la physiologie pathologique de la cystinurie.

III. — RECHERCHES PERSONNELLES

Avant d'exposer les résultats de mes recherches, je crois utile de rapporter l'histoire de la cystinurique que j'observe depuis de nombreux mois et qui a été le point de départ de cette étude.

HISTOIRE DE LA MALADIE DE Mme R....[1]

Mme R... femme d'un pharmacien, âgée de 29 ans, mariée depuis 8 ans, pas d'enfant, père et mère décédés jeunes sans qu'on sache exactement de quelles maladies.

Elle dit s'être bien portée jusqu'à l'âge de 17 ans, époque à laquelle elle a eu une colique très violente qui a duré 12 à 15 heures, sur laquelle on n'a aucun renseignement, si ce n'est qu'elle a été atrocement douloureuse, qu'elle a commencé brusquement et fini de même, et qu'on lui a fait absorber du laudanum.

Jusqu'à son mariage, absence de nouvelles crises. Depuis son mariage jusqu'à janvier 1895, elle a continué à bien se porter, à part quelques coliques peu intenses, très espacées, très rares et dont la plus sérieuse a duré 4 à 5 heures. Dans cet intervalle, elle a augmenté de poids d'une façon notable et est arrivée à peser 65 kilos, alors qu'auparavant elle n'en pesait que 47.

On avait mis ces coliques ou ébauches de colique sur le compte de troubles digestifs.

Au mois de janvier 1895, influenza qui la force à s'aliter pendant 12 jours. Quelques jours après, début d'hémorrhagies utérines qui ont duré une dizaine de jours et qui se sont reproduites ensuite tous les 15 jours environ, jusqu'au mois d'avril suivant, époque à laquelle elles n'ont, pour ainsi dire, plus cessé, avec des intervalles où elles se réduisaient à quelques gouttes de sang seulement.

Au mois de juin, elles reprennent avec une nouvelle intensité. Un chirurgien ordonne des douches vaginales chaudes, des pointes de feu, le fer à l'intérieur, le repos et l'ergotinine.

Dans l'intervalle de janvier à juin 1895, en février, elle a des coliques assez violentes avec douleur vive au creux épigastrique et irradiations à gauche, accompagnées de vomissements; elles durent une quinzaine d'heures et disparaissent brusquement.

Le 30 juillet 1895, retour des coliques; elles sont beaucoup plus violentes que les précédentes et persistent pendant 8 jours, avec arrêt de

1. Ces renseignements m'ont été fournis par le médecin traitant et ont été confirmés par l'interrogatoire que j'ai fait subir moi-même à la malade.

5 à 6 heures environ par jour. Elles sont suivies de l'expulsion *d'un calcul*, gros comme un pois, que l'on trouve mélangé aux matières fécales et à l'urine *réunies*. On le prend tout d'abord pour un calcul de cholestérine, parce que le médecin traitant se croit en présence d'une colique hépatique. « Le calcul me fut remis, pour être analysé, beaucoup plus tard, en octobre, à la suite de nouvelles coliques. »

Les symptômes de cette crise furent : douleur très vive à l'épigastre avec irradiations dans les reins et à gauche, efforts de vomissement continus, teinte jaunâtre des conjonctives.

Le 20 octobre 1895, à peine remise de cette double secousse, nouvelle crise qui débute brusquement à 2 heures du matin et qui disparaît vers 4 heures du soir.

Le 24 octobre 1895, autre colique débutant aussi brusquement que la précédente, mais avec des douleurs beaucoup plus aiguës et bien mieux localisées dans les reins et le côté gauche et qui dure 12 heures; — nouvelle hémorrhagie arrêtée par l'ergotinine; — la douleur épigastrique et les efforts de vomissement persistent 2 jours après la crise. Cette fois, il y a *anurie* presque complète pendant 4 jours (100 grammes d'urine, environ, en 4 jours). Le 5e jour émission en 24 heures de 4 litres d'urine.

Cette crise n'a pas été suivie d'expulsion de calcul; mais l'anurie appelle l'attention du médecin traitant du côté des reins; il conseille de faire analyser immédiatement le calcul que l'on a recueilli à la suite de la crise du 30 juillet et que l'on a eu soin de conserver. Ce calcul m'est alors remis et je constate qu'il est formé presque entièrement de cystine. Sa provenance urinaire ne fait donc plus de doute.

Le 2 novembre, nouvelle colique, moins douloureuse, mais aussi longue : *anurie de 36 heures*, suivie d'une émission, en une seule fois, de 1/2 litre d'urine environ, très légèrement teintée par quelques gouttes de sang. L'analyse de cette urine est rapportée plus loin (urine n° 1).

Dans la nuit du 4 au 5 novembre 1895, réapparition de coliques peu intenses à 2 heures du matin et disparition à 6 heures : les douleurs sont surtout prononcées dans le côté gauche, un peu plus bas que d'habitude et sont à peine marquées dans le rein et à l'épigastre. Le lendemain de cette crise, il y a expulsion d'un *calcul de cystine* analogue au premier et qui a été, comme celui-ci, mis à ma disposition.

Les urines de 24 heures, du 4 novembre au 5 novembre, ont été recueillies et l'analyse complète en a été faite (urine n° 2). Ces urines correspondent à la crise que nous venons de signaler et qui a été la dernière de toutes.

A partir du 6 novembre 1895, la malade s'alimente, a bon appétit, digère assez bien et la gaieté revient. Le teint, qui a toujours été un peu jaunâtre depuis la première crise (vers l'âge de 17 ans) jusqu'à la dernière de 1895, reprend meilleur aspect. A ce sujet, elle a remarqué

— et cette remarque a été faite également par les personnes de son entourage — que, 4 ou 5 jours avant chaque crise, elle devient plus jaune que d'habitude et ses conjonctives sont très colorées. Ce phénomène est pour elle un signe avant-coureur de la crise prochaine qui la menace; aussi, en est-elle vivement impressionnée quand elle s'en aperçoit. Elle est très nerveuse, d'ailleurs, mais n'a pas eu d'attaque d'hystérie.

L'examen du foie n'a rien révélé : il n'est pas douloureux à la pression et a des dimensions normales.

Depuis les premiers jours de novembre 1895, jusqu'au commencement de l'année 1898 (époque où ce travail a été imprimé), les coliques rénales n'ont pas reparu, mais il faut bien dire qu'il n'y a pas eu élimination de nouveaux calculs de grosseur suffisante pour provoquer des accidents du côté du rein. La santé de Mme R... s'est améliorée; l'appétit, qui était déjà très satisfaisant, s'est accru d'une façon appréciable; elle augmente rapidement de poids et prend de l'embonpoint : elle pesait 65 kilos au commencement de 1896 et 73 kilos en 1897 et 1898. Tout indique qu'il y a chez elle une tendance marquée à l'adipose. Cette formation exagérée de graisse est une conséquence évidente du ralentissement de la nutrition, de la diminution des oxydations et constitue un nouvel appui à la thèse qui sera soutenue plus loin.

Une constipation opiniâtre, qui ne cède que sous l'action de l'aloès pris tous les soirs à la dose de 0 gr. 15 et ne fait qu'augmenter l'état nerveux, se prolonge jusqu'en juillet 1897 et disparaît ensuite à peu près complètement.

Les hémorrhagies utérines, qui ont été si violentes en 1895, cessent en même temps que les crises rénales et les règles redeviennent régulières. Cependant, de mai à novembre 1897, de très légères pertes se produisent tous les 2 ou 3 jours et on remarque qu'elles coïncident fréquemment avec des ébauches de coliques du rein suivies de l'élimination de quelques petits graviers. Le chirurgien explore l'utérus, porte le diagnostic d'endométrite, institue un traitement local et les hémorrhagies cessent définitivement.

Si l'on excepte les jours qui suivent immédiatement les coliques, les urines sont claires à l'émission et le dépôt cystineux (dans lequel se trouve généralement de la tyrosine) n'apparaît qu'une dizaine d'heures après. Il arrive même, à certaines époques, qu'il ne se forme aucun dépôt de cystine.

Tels sont, dans leur ensemble, les phénomènes pathologiques observés. *La cystinurie seule nous occupe ici.*

Voici 3 ans environ que je suis attentivement cette cystinurique; il n'y a donc pas lieu d'espérer qu'il se produira, dans l'avenir, une modification de son état général qui ferait perdre à son organisme l'*aptitude qu'il a de faire de la*

cystine. L'étude de cet état, au point de vue des échanges intra-organiques, présente un intérêt tout particulier.

IV. — URINES EXAMINÉES

Je rapporte, plus loin, une dizaine d'analyses complètes correspondant toutes, moins la première, à l'urine de 24 heures et embrassant une période de près de 3 années.

Les urines n° 1 et n° 2 ont été recueillies dans des conditions spéciales. Le n° 1 (4 nov. 1895) résulte d'une seule émission qui a eu lieu après une anurie de 36 heures. Le n° 2 (5 nov. 1895) représente l'urine de 24 heures; mais, pendant qu'on la recueillait, la malade a eu une colique néphrétique.

L'urine n° 3 (15 déc. 1895) a été recueillie 5 ou 6 semaines environ après disparition de tous malaises ou crises, alors que la malade s'alimentait normalement et digérait bien.

Les urines n°s 4, 5 et 6 correspondent aux 28, 29 et 30 décembre 1895. A cette époque, la cystinurique continuait à se trouver dans de bonnes conditions de santé. J'ai cherché, en recueillant les urines de 3 jours consécutifs, à me rendre compte de l'effet produit par le salicylate de soude sur l'élimination urinaire de la cystinurique. A cet effet, j'ai exigé de la malade, sans rien changer à son régime alimentaire, qu'elle le laissât identique, autant que possible, pendant 4 ou 5 jours, c'est-à-dire pendant les 3 jours de l'expérience et les 2 jours qui la précèdent.

Il est bien évident qu'elle n'était pas soumise et qu'il eût été très difficile de la soumettre à un régime rigoureusement uniforme; mais les rapports des éléments entre eux, établis pour chaque urine, permettent d'éviter, dans une certaine mesure, les ennuis et les difficultés du régime uniforme. L'urine n° 4 est celle qui précède la prise de salicylate de soude; elle a donc été recueillie en dehors de toutes influences. L'urine n° 5 correspond à une prise de près de 5 grammes de salicylate de soude et l'urine n° 6 est celle qui a été recueillie après le salicylate de soude.

L'urine n° 7 a été recueillie le 1er novembre 1896 dans les

conditions ordinaires. Il en est de même de l'urine n° 8 qui est du 13 juillet 1897 et de l'urine n° 9 qui est du 30 janvier 1898. — Deux autres urines, recueillies dans le courant de l'année 1898, m'ont donné des résultats analogues aux précédents, tout particulièrement en ce qui concerne les rapports azoturiques et sulfurés. Ayant dosé un moins grand nombre d'éléments dans ces urines, les résultats ne figurent pas dans nos tableaux; ils ne nous auraient d'ailleurs rien appris de plus.

Méthodes employées pour le dosage des éléments urinaires. — Je serais entraîné beaucoup trop loin si je décrivais ici les méthodes de dosage que j'ai employées dans mes analyses. Toutefois, j'estime que, dans tout travail consciencieux, on doit au moins *indiquer* les moyens expérimentaux mis en œuvre pour arriver aux résultats servant de base fondamentale aux conclusions. Le plus ou moins de confiance que l'on accorde à un travail en dépend, en effet, pour une large part.

a) L'*azote total* a été déterminé par la méthode de Kjeldahl-Henninger, en prenant les précautions et en lui faisant subir les modifications que j'ai fait connaître ailleurs [1].

b) Je renvoie au même travail pour l'*azote de l'urée*. Cet élément a été dosé, après avoir déféqué l'urine par le sous-acétate de plomb, par la méthode aux hypobromites alcalins généralement employée. J'ai eu soin de me placer dans les conditions voulues, tant sous le rapport des réactifs que du choix de l'uréomètre.

Dans les urines n° 8 et n° 9, j'ai dosé exceptionnellement l'azote uréique et l'urée par le procédé à « l'acide phosphotungstique » en suivant les indications que j'ai données [2]; on élimine de cette façon certains corps qui ne sont pas précipités par le sous-acétate de plomb, tels que les sels ammoniacaux et la créatinine.

c) En ce qui concerne le *rapport azoturique* ou rapport de l'azote de l'urée à l'azote urinaire total, je tiens à faire

1. Henri Moreigne, Étude sur les méthodes de dosage de quelques éléments importants de l'urine (th. doc. Paris, 1895).

2. Henri Moreigne, *Journ. pharm. et chim.*, 1er et 15 septembre, nos 5 et 6, 1898.

remarquer que, si la valeur normale moyenne donnée par les auteurs varie dans d'assez grandes limites, cela tient surtout à la méthode employée pour doser l'azote de l'urée et aux conditions dans lesquelles on se place. Il est bien évident que si la quantité d'azote uréique obtenue est trop faible, le rapport azoturique séra lui-même trop faible. Dans un travail récent [1], j'ai mis en relief les *influences diverses* pouvant modifier la valeur de ce rapport. Mes recherches établissent que sa valeur normale moyenne, pour un régime mixte, se rapproche de 88 (p. 100 d'azote total) et qu'elle peut varier dans des limites étroites, suivant les individus et suivant les régimes suivis.

Il s'agit, bien entendu, d'urine déféquée par le sous-acétate de plomb. Le procédé de dosage par l'acide phosphotungstique donne un rapport normal voisin de 79 ou 80. Pour les deux dernières urines, j'ai donné les rapports azoturiques correspondant à chacun des deux procédés de dosage de l'azote de l'urée.

Si j'insiste sur la valeur du rapport azoturique, c'est que, dans l'interprétation des résultats de mes analyses, ce coefficient et quelques autres encore jouent un rôle très important. — Dans une étude comme celle-ci, où la comparaison tient une si grande place, il importe que les résultats conservent leurs valeurs relatives : Il en est forcément ainsi quand les dosages sont faits avec soin, par le *même expérimentateur* et en se plaçant toujours dans les *mêmes conditions*.

Nota. — A côté du rapport azoturique, on pourrait considérer un autre rapport peu étudié, mais susceptible cependant de rendre de réels services. Il s'agit du *rapport du carbone total* de l'urine à l'*azote de l'urée* ou encore au carbone de l'urée.

Ce rapport donnera des indications qui viendront compléter celles fournies par le rapport azoturique. L'urée est, en effet, le terme ultime des dédoublements des matières protéiques et le corps qui, parmi ceux que l'on rencontre

1. HENRI MOREIGNE, *Journ. pharm. et chim.*, n°s 7, 8, 9 (oct. et nov. 1898).

dans l'urine, possède *le moins* de carbone dans sa molécule, par rapport à l'azote. Quant aux corps non azotés des urines ils augmenteront la valeur de ce rapport. Il est clair que plus sa valeur sera grande, plus les oxydations seront diminuées.

Je n'ai dosé le carbone total que dans la dernière urine; j'ai constaté, ainsi qu'il fallait s'y attendre, une augmentation du rapport.

d) L'*acide urique* a été dosé par le procédé ordinaire.

e) L'*acide phosphorique* a été dosé à l'état de pyrophosphate de magnésie. Il est inutile de faire remarquer que ce procédé est supérieur au dosage volumétrique au moyen des sels d'urane.

f) Quant au *phosphore incomplètement oxydé*, il a été dosé par la méthode d'Eymonnet, à l'état de phosphomolybdate d'ammoniaque. Pour avoir des résultats comparables, il est absolument nécessaire que l'opérateur se place toujours dans les mêmes conditions.

g) Les *soufres urinaires*, « soufre total, soufre incomplètement oxydé, soufre complètement oxydé ou acide sulfurique des sulfates et phénols-sulfates », ont été dosés par la méthode de Salkowski, qui est la plus précise.

h) Le *résidu fixe total* a été déterminé au bain-marie et à l'étuve à 100°. Comme il y a, dans ces conditions, des pertes appréciables par volatilisation, il faut toujours opérer sur le même volume pour chaque urine et laisser l'évaporation se faire pendant le même temps. L'expérience m'a appris qu'en agissant de la sorte on obtient des résultats absolument comparables.

i) Les *chlorures* ont été exprimés en chlorure de sodium et dosés comme d'habitude au moyen d'une liqueur titrée de nitrate d'argent.

j) L'*albumine* n'a été rencontrée que dans quelques urines et à l'état de traces seulement, à l'exception des deux premières urines qui ont été recueillies après une série de crises violentes. Là où elle était dosable, elle a été précipitée à l'ébullition après addition à l'urine filtrée et acidifiée d'une solution saturée de sulfate de magnésie. Le pré-

cipité a été recueilli sur un filtre taré, puis lavé et pesé.

k) La *cystine totale* a été évaluée d'après le procédé Mester sur lequel je viens de donner des explications. Considérons, par exemple, l'urine *n° 3* : elle contient 0 gr. 723 de soufre total et le rapport du soufre inc. oxydé au soufre total est égal à 39,35 (p. 100 de soufre total). La cystine renfermant 26,45 p. 100 de soufre, on aura pour la quantité de cystine totale :

$$\frac{(39,35 - 17)\ 0,723}{26,45} = 0 \text{ gr. } 612$$

l) La *cystine déposée* à l'état sédimenteux n'a été dosée que dans deux ou trois cas. C'est la seule que l'on puisse déterminer avec certitude. Je l'ai toujours trouvée en quantité inférieure à celle donnée par le procédé Mester.

Le soufre qu'elle renferme a été pesé à l'état de sulfate de baryte. Dans ce but, on prend deux petits filtres Berzelius semblables et de même poids ; on jette sur l'un d'eux un volume déterminé d'urine avec son dépôt de cystine, et sur l'autre on fait passer cette même urine qui vient de se débarrasser de son dépôt par filtration. Les deux filtres étant identiques, la quantité d'urine qui les imprègne doit être la même. On dose le soufre total dans les deux filtres. Par différence, on obtient le soufre correspondant à la cystine et, par suite, la cystine elle-même.

m) J'ai essayé d'établir, en me basant sur les *propriétés optiques de la cystine vis-à-vis de la lumière polarisée*, un procédé de dosage que je soumets en ce moment au contrôle de l'expérience. Mais avant de le publier, je tiens à être entièrement fixé sur sa valeur.

Dans l'urine n° 9, j'ai trouvé par ce procédé 0 gr. 401 de cystine, alors que le procédé Mester donne 0 gr. 487.

Présence de la LEUCINE *et de la* TYROSINE *dans les urines examinées. — Procédé simple et rapide pour rechercher la* TYROSINE *dans les dépôts, graviers et calculs où elle se trouve mélangée à la cystine.* — I. — Lorsque je commençai à examiner les urines de la cystinurique dont j'ai rapporté l'his-

toire, il ne me vint pas à l'idée que l'on pourrait y rencontrer de la leucine et de la tyrosine qui n'avaient pas encore été signalées dans cette affection. Ce n'est que plus tard que je fus amené à soupçonner la présence de ces deux corps qui n'ont été observés, d'ailleurs, que dans des cas pathologiques *extrêmement rares :* dans des cas d'atrophie aiguë du foie, dans les empoisonnements aigus par le phosphore, dans quelques cas de leucémie, de typhus grave, de variole et même de cancer. Mais ils n'ont jamais été, jusqu'ici, signalés dans les urines des cystinuriques.

Ordinairement, la tyrosine, qui est à peu près insoluble dans l'eau froide, se dépose *spontanément* de l'urine des malades, tandis que la leucine, plus soluble, reste en solution. Telle qu'on l'obtient dans les recherches urologiques, la leucine se présente en *sphérules* jaunes, isolées, régulières ou déformées par contact lorsqu'elles sont réunies. Quant à la tryosine, elle forme des *aiguilles* le plus souvent *groupées en étoiles* ou en doubles faisceaux.

L'aspect microscopique de ces deux corps, dans les conditions ordinaires où s'opère leur recherche sur l'urine, peut être considéré comme *suffisamment caractéristique.* Cet examen microscopique a, de plus, l'avantage de n'exiger que des traces de matière.

A ces caractères on peut ajouter quelques réactions chimiques. Mais ces dernières sont des réactions colorées et, comme telles, n'ont souvent qu'une valeur relative, lorsqu'on opère sur un milieu un peu complexe. Elles réclament une quantité appréciable de matière que l'on n'a pas toujours à sa disposition dans des recherches portant sur des liquides organiques et, pour qu'elles entraînent avec elles la certitude, il faut qu'elles parlent toutes dans le même sens.

II. — La recherche de la leucine et de la tyrosine a porté en premier lieu sur la partie soluble de l'urine. J'ai employé le procédé que l'on suit ordinairement : on précipite l'urine par le sous-acétate de plomb, on filtre, on élimine le plomb par l'hydrogène sulfuré, on filtre de nouveau et on évapore jusqu'à consistance sirupeuse. On peut laisser déposer ou traiter par l'ammoniaque. Dans ce dernier cas, on évapore

la solution ammoniacale au bain-marie et on abandonne plusieurs jours dans un lieu frais. La leucine et la tyrosine se déposent.

L'examen au microscope de ce dépôt a révélé une petite quantité de leucine à l'état de sphérules jaunes très apparentes; mais il m'a été *impossible* de constater nettement, dans ce même examen, la présence de la tyrosine. J'ai alors pensé, connaissant l'insolubilité presque complète de ce corps dans l'eau froide, que l'on pourrait en trouver dans les sédiments ou les graviers déposés de l'urine, ou bien encore dans les quelques petits calculs éliminés à la suite de coliques rénales et que j'avais considérés tout d'abord comme formés presque exclusivement de cystine [1].

Je me suis trouvé dans cette recherche en présence d'une véritable difficulté : l'examen microscopique de parcelles de graviers écrasés ne m'avait rien montré de net et ne m'avait point permis de reconnaître la tyrosine d'après ses formes cristallines ordinaires. On apercevait simplement des amas de cristaux hexagonaux (constitués par de la cystine), plus ou moins irréguliers, enchevêtrés les uns dans les autres et rendus presque opaques en certains endroits par la superposition d'une substance étrangère dont il n'était pas possible de distinguer la forme et qui, en réalité, n'était autre chose que de la tyrosine, ainsi que nous le constaterons plus loin.

Le simple examen au microscope ne permettait donc pas d'être affirmatif, la réaction de Piria, qui est une des meilleures réactions colorées de la tyrosine, n'était pas non plus démonstrative. On sait, d'ailleurs, que dans certains cas, cette réaction n'est pas probante et qu'elle exige une quantité de tyrosine appréciable : ainsi, la coloration violette qu'elle donne se produit également avec l'acide salicylique et beaucoup de phénols; elle réussit mal en présence d'un excès de leucine et j'ai remarqué qu'elle était gênée par la cystine. Quant à la réaction d'Hoffmann, qui n'est,

1. La quantité de tyrosine était relativement faible à côté de la cystine; il m'est même arrivé de rencontrer quelques dépôts ne contenant que des traces de tyrosine.

en somme, que la réaction de Millon, les matières albuminoïdes la produisent également, grâce à la présence du noyau tyrosinique dans leur molécule.

Il était par conséquent nécessaire, pour arriver à la certitude, de faire apparaître la tyrosine avec son aspect cristallin caractéristique. On ne pouvait y parvenir qu'en faisant entrer les cristaux de cystine en solution. Mais la cystine, comme la leucine et la tyrosine, est soluble dans les alcalis et les acides étendus; comme la tyrosine, elle est presque insoluble dans l'eau froide, dans l'alcool et l'éther. J'ai alors mis à profit la propriété qu'ont les *amines aromatiques*, telles que la tyrosine, de se combiner plus facilement avec les bases qu'avec les acides et particulièrement avec les *acides concentrés*.

III. — *Voici le procédé que j'ai imaginé*[1] :

On place sous l'objectif du microscope une lamelle de verre sur laquelle on met une très petite quantité de sédiment ou une parcelle de gravier. Avec une baguette de verre trempée dans un flacon d'acide chlorhydrique pur et concentré, on dépose une goutte d'acide (la quantité nécessaire pour humecter) sur la lamelle, à côté de la matière que l'on doit examiner. Lorsque l'acide arrive au contact du sédiment, les cristaux de cystine, solubles dans l'acide chlorhydrique concentré, disparaissent assez rapidement, tandis que la tyrosine, presque insoluble dans ces conditions, se dispose en aiguilles groupées en faisceaux ou en étoiles dont l'aspect est caractéristique.

Si l'on a soin de suivre la réaction dans le champ du microscope, on voit *très nettement* et *progressivement* apparaître les aiguilles de tyrosine, au fur et à mesure de la disparition de la cystine et autres substances.

Au lieu d'humecter la préparation avec de l'acide chlorhydrique concentré, si on ajoute préalablement deux ou trois gouttes d'eau distillée et ensuite une goutte d'acide, ce qui revient à traiter par de l'acide étendu, le tout se dissout rapidement.

1. H. Moreigne, *C. R. Soc. biol.* du 2 déc. 1898; ou *Journ. pharm. et chim.* du 1er déc. 1898.

IV. — Ce procédé microchimique est simple, rapide et conduit à des résultats très nets. Il sera employé tout particulièrement dans la *recherche de la tyrosine en présence de la cystine*, soit dans un dépôt, soit surtout dans un gravier ou un calcul. Il peut également rendre des services dans la recherche de ce corps dans un dépôt ou calcul urinaire quelconque : la tyrosine sera toujours rendue *plus apparente*.

La présence de la leucine et de la tyrosine dans les urines d'un cystinurique constitue un fait intéressant. Mais, dans le cas particulier qui nous occupe, ce fait, envisagé au point de vue de la *détermination de la physiologie pathologique* de la cystinurie, acquiert une importance spéciale.

Ces deux corps n'ont été recherchés que dans les dernières urines analysées; il ne m'est donc pas possible de me prononcer sur leur présence dans les premières urines, bien qu'il n'y ait aucune raison pour admettre qu'ils ne se trouvent pas aussi bien dans les premières que dans les dernières, d'autant plus que j'ai rencontré de la tyrosine dans un calcul éliminé en 1895, c'est-à-dire, à l'époque où j'ai commencé à suivre la cystinurique et à recueillir ses urines.

V. — RÉSULTATS DES ANALYSES

Les nombreux résultats de mes analyses se trouvent consignés dans les tableaux suivants. Ils correspondent à des époques différentes et quelconques; on peut donc les considérer comme reflétant fidèlement l'état de la nutrition de notre cystinurique pendant cette longue période d'observation. Les urines ont été recueillies aussi souvent que j'ai jugé à propos de le faire et avec toutes les garanties voulues, — dernier point sur lequel il n'est pas toujours permis de compter quand il s'agit de malades inconnus ou d'hôpital.

Avant de donner ces résultats, je crois devoir faire remarquer que, dans le but d'éviter la fermentation des urines, je les ai additionnées de *chloroforme*, à l'exception de la dernière. Or, pendant le dosage de l'azote uréique, il se dégage des vapeurs de chloroforme qui viennent augmenter le volume réel d'azote dégagé et, par suite, le rapport azotu-

rique, dans une proportion correspondant à la tension de vapeur de ce corps pour la température de l'expérience. On sait que cette tension est considérablement plus forte que celle de l'eau.

L'expérience m'a montré que le rapport azoturique peut être *augmenté* de ce chef de 2 à 5 p. 100[1]. Pour remédier à cet inconvénient, j'ai diminué de 2 p. 100 tous les rapports azoturiques (moins celui de la dernière urine), diminution plutôt au-dessous de la réalité. J'ai laissé en regard, néanmoins, le chiffre trouvé avec l'urine chloroformée.

Les graphiques que l'on trouvera plus loin ont pour but de rendre plus manifestes les principaux résultats obtenus.

Urine n° 1. — *4 novembre 1895.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	450 cm. cubes.
Densité à 15°	1,007.
Réaction	N'impressionne pas la teinture de tournesol.
Couleur	Jaune clair après filtration.
Odeur	Ni ammoniacale, ni sulfhydrique.
Aspect	Légèrement trouble (présence de quelques gouttes de sang).
Dépôt (examen microscopique)	Rendu rougeâtre par une petite quantité de globules du sang. Cellules épithéliales de la vessie, du vagin et des uretères. Quelques cylindres du rein. Globules blancs et rouges. Pas de cristaux de cystine ni d'acide urique.
Glucose et pigments biliaires	Néant.
Albumine	Présence d'une petite quantité d'albumine, non dosée.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS DANS LES 450 CM. CUBES

	gr.
Azote de l'urée	0,660
Urée (pour les 450 cm. cubes)	1,414
Urée (par litre)	3,142
Azote total (pour les 450 cm. cubes)	0,985
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total (67)	65
Acide urique	0,037
Rpport de l'urée à l'acide urique	30,21
Soufre total, exprimé en SO^3 anhydre	0,1266
— — en soufre	0,0506
Acide sulfurique total (des sulfates et phénols-sulfates) exprimé en SO^3	0,0834
— — — — — en soufre	0,0333

1. H. Moreigne, *Journ. pharm. et chim.*, oct. et nov. 1898.

Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)	**34,19**
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	**5,13**

Remarque. — Cette urine ne correspondant pas à 24 heures, les rapports urinaires seuls nous intéressent dans ces conditions.

Dans cette urine, comme dans la suivante, la présence de quelques éléments du rein se trouve expliquée par ce fait qu'elles ont été recueillies après plusieurs crises rénales successives.

La glucose et les pigments biliaires n'ont été rencontrés dans *aucune urine*.

Urine n° 2. — *5 novembre 1895.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	1 420 cm. cubes.
Densité à 15°	1,008.
Réaction	Très légèrement acide au tournesol.
Couleur	Jaune très clair.
Aspect	La transparence n'est pas nette.
Dépôt (*examen microscopique*).	Dépôt blanchâtre, peu abondant. Au microscope, on trouve des cristaux caractéristiques de cystine ; pas d'acide urique. Cellules épithéliales de la vessie, des uretères, du vagin et quelques éléments du rein.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

	gr.
Azote de l'urée	3,264
Urée	6,994
Azote total	4,131
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total) (79)	**77**
Acide urique	0,213
Rapport de l'urée à l'acide urique	**32,83**
Acide phosphorique anhydre P^2O^5	0,456
Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total (p. 100 d'azote total).	**11,03**
— — — à l'azote de l'urée (p. 100 d'urée)	**6,52**
Soufre total exprimé en SO^3 anhydre	0,7258
— — en soufre	0,2903
Acide sulfurique total (des sulfates et phénols-sulf.) exprimé en SO^3.	0,3992
— — — — — en soufre.	0,1596
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3	0,3266
— — — — en soufre	0,1306
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total	**45**
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	**7**
Chlorures exprimée en chlorures de sodium	4,26
Résidu fixe total	16,40
Rapport de l'urée au résidu fixe (p. 100 de résidu fixe)	**42,6**
Cystine (d'après le procédé Mester)	0,307
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique SO^3 (p. 100 de SO^3)	**76,94**
Albumine	0,319

Urine n° 3. — *15 décembre 1895.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	1 700 cm. cubes.
Densité à 15°	1,016.
Réaction	Légèrement acide au tournesol.
Couleur	Jaune très clair, à reflet verdâtre.
Aspect	Transparente (après repos).
Dépôt (*examen microscopique*).	Dépôt blanchâtre de paillettes nacrées constituées presque entièrement par des cristaux de cystine. Point de cristaux d'acide urique. Quelques plaques de cellules épithéliales de la vessie. On ne trouve pas de tubes du rein.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

	gr.
Azote de l'urée	8,619
Urée	18,471
Azote total	10,494
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total) . . . . (82,1)	80,1
Acide urique	0,653
Rapport de l'urée à l'acide urique	28,28
Acide phosphorique anhydre P^2O^5	1,402
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'azote total (p. 100 d'azote total)	13,36
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'urée (p. 100 d'urée) . .	7,58
Phosphore incomplètement oxydé, exprimé en P^2O^5 anhydre . . .	0,00918
Rapport du phosphore incomplètement oxydé au phosphore total (p. 100 de phosphore total)	0,650
Soufre total exprimé en acide sulfurique anhydre.	1,809
— — en soufre	0.723
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre	1,097
— — — en soufre.	0,439
Soufre incomplètement oxydé. exprimé en SO^3 anhydre	0,712
— — — — en soufre	0,284
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)	39,35
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	6,88
Chlorures exprimés en chlorure de sodium.	14,45
Résidu fixe total.	49,72
Rapport de l'urée au résidu fixe total (p. 100 de résidu fixe). . . .	37,15
Cystine (d'après le procédé Mester).	0,612
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3)	55,78

Urine n° 4. — *28 décembre 1895.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	1 075 cm. cubes.
Densité	1,024.
Réaction	Acide au tournesol.
Couleur	Jaune très clair.
Aspect	Transparente (après repos).

Dépôt (examen microscopique).	Dépôt blanchâtre assez abondant : cristaux de cystine sans acide urique. Quelques cellules épithéliales; pas de cylindres du rein. L'absence d'acide urique explique la couleur gris blanchâtre du dépôt.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

	gr.
Azote de l'urée	8,386
Urée	17,970
Azote total	10,387
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total) (80,7)	78,7
Acide urique	0,540
Rapport de l'urée à l'acide urique	33,27
Acide phosphorique anhydre P^2O^5	1,794
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'azote total (p. 100 d'azote total	17,28
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'urée (p. 100 d'urée)	9,98
Phosphore incomplètement oxydé exprimé en P^2O^5	0,0105
Rapport du phosphore incomplètement oxydé au phosphore total (p. 100 de phosphore total)	0,581
Soufre total exprimé en acide sulfurique anhydre SO^3	1,9857
— — en soufre	0,7942
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre	1,3523
— — — en soufre	0,5409
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre	0,6334
— — — — en soufre	0,2533
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)	31,89
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	7,64
Chlorures exprimés en chlorure de sodium	9,30
Résidu fixe	43,75
Rapport de l'urée au résidu fixe (p. 100 de résidu fixe)	41,07
Cystine (d'après le procédé Mester)	0,458
Cystine déposée	0,293
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3)	33,87

Urine n° 5 (salicylate de soude). — *29 décembre 1895.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	1 220 cm. cubes.
Densité à 15°	1,022
Réaction	Rougit plus nettement le tournesol que la précédente.
Couleur	jaune clair.
Aspect	transparente (après repos).
Dépôt (examen microscopique).	Dépôt un peu plus abondant que celui de l'urine précédente, rendu jaunâtre par la présence de cristaux briquetés d'acide urique très nets mélangés aux cristaux de cystine. Quelques cellules épithéliales; pas de cylindres. L'urine donne la réaction de l'acide salicylique.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

		gr.
Azote de l'urée		8,581
Urée		18,387
Azote total		10,405
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total)	(82,4)	**80,4**
Acide urique		0,709
Rapport de l'urée à l'acide urique		**25.93**
Acide phosphorique exprimé en P^2O^5 anhydre		1,162
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'azote total (p. 100 d'azote total		**11,1**
Rapport de l'acide phosphorique anhydre à l'urée (p. 100 d'urée)		**6,32**
Phosphore incomplètement oxydé exprimé en P^2O^5 anhydre		0,01007
Rapport du phosphore incomplètement oxydé au phosphore total (p. 100 de phosphore total)		**0,859**
Soufre total exprimé en SO^3 anhydre		2,0542
— — en soufre		0,8216
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre		1,3969
— — en soufre		0,5594
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre		0,6573
— — — — en soufre		0,2620
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)		**32**
Rapport du soufre total à l'azote total		**7,76**
Chlorures exprimés en chlorure de sodium		10,55
Résidu fixe total		48,49
Rapport de l'urée au résidu fixe total (p. 100 de résidu fixe)		**37,91**
Cystine (d'après le procédé Mester)		0,462
Cystine déposée		0,390
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3		**33.02**

Urine n° 6. — *30 décembre 1895.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	890 cm. cubes.
Densité à 15°	1,021.
Réaction	Nettement acide au tournesol.
Couleur	Jaune clair.
Aspect	Transparente (après repos).
Dépôt (*examen microscopique*).	Dépôt jaune blanchâtre comme le précédent, dans lequel on remarque des cristaux de cystine et d'acide urique. On ne voit pas de cellules épithéliales ni de cylindres du rein. L'urine donne encore la réaction de l'acide salicylique.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

		gr.
Azote de l'urée		7,781
Urée		16,675
Azote total		9,316
Rapport azoturique	(83,5)	**81,5**
Acide urique		0,633
Rapport de l'urée à l'acide urique		**26,34**
Acide phosphorique en P^2O^5 anhydre		1,208

Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total (p. 100 d'azote total).	**12,97**
— — — à l'urée (p. 100 d'urée)	**7,24**
Soufre total exprimé en acide sulfurique anhydre SO^3.	1,7533
— — en soufre	0,7013
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre	1,2546
— — — en soufre.	0,5018
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre.	0,4989
— — — — en soufre	0,1995
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total).	**28,40**
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total).	**7,53**
Chlorures exprimés en chlorure de sodium	7,20
Résidu fixe total	37,42
Rapport de l'urée au résidu fixe (p. 100 de résidu fixe).	**44,56**
Cystine (d'après le procédé Mester)	0,303
Cystine déposée (n'a pas été dosée, mais était en plus petite quantité que dans les deux urines précédentes).	
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3)	**24,16**

Urine n° 7. — *1er novembre 1896.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume.	1 470 cm. cubes.
Densité à 15°	1,017.
Réaction	Franchement acide au tournesol.
Couleur.	Jaune clair.
Aspect	Transparente, avec quelques paillettes d'un gris blanchâtre en suspension. A l'émission l'urine était claire; le dépôt ne s'est formé que plus tard, comme il est arrivé pour la plupart des autres urines.
Dépôt (examen microscopique).	Quelques cristaux hexagonaux de cystine; pas d'acide urique; quelques cellules épithéliales du vagin et de la vessie; pas de cylindres urinaires. « Le dépôt ayant été conservé, j'ai pu y rechercher et constater plus tard la présence de la *tyrosine*. »

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

	gr.
Azote de l'urée	14,203
Urée.	30,435
Azote total.	16,801
Rapport azoturique (p. 100 d'azote total). . . . . (**84,5**)	**82,5**
Acide urique.	0,882
Rapport de l'urée à l'acide urique.	**34,5**
Acide phosphorique exprimé en P^2O^5 anhydre.	2,585
Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total (p. 100 d'azote total).	**15,32**
— — — à l'urée (p. 100 d'urée)	**8,49**
Soufre total exprimé en acide sulfurique anhydre SO^3.	2,9072
— — en soufre	1,163
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre	4,0744
— — — en soufre	0,8297
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre	0,8328
— — — en soufre	0,3331

Rapport du soufre incomplètemont oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)	28,64
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	6,95
Chlorures exprimés en chlorure de sodium	11,02
Résidu fixe total	63,35
Rapport de l'urée au résidu fixe total (p. 100 de résidu fixe)	48,04
Magnésie totale	0,206
Chaux totale	0,239
Cystine (d'après le procédé Mester)	0,512
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3)	24,20
Albumine (non rétractile)	0,126

Urine n° 8. — *13 juillet 1897.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Volume	1 020 cm. cubes.
Densité à 15°	1,023.
Réaction	Nettement acide au tournesol.
Couleur	Jaune légèrement verdâtre.
Dépôt (*examen microscopique*).	Dépôt grisâtre formé de quelques gros cristaux d'acide urique et de cristaux de cystine beaucoup plus nombreux; présence en quantité très appréciable de *tyrosine*. Quelques cellules épithéliales; pas de tubes du rein.
Leucine et tyrosine	Présence de la leucine dans la partie soluble de l'urine et de la tyrosine dans le dépôt.
Albumine	Traces appréciables d'albumine non rétractile.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

		gr.
Azote de l'urée (urine traitée par le sous-acétate de plomb) [A]		7,097
Urée correspondante [A]		15,208
Azote de l'urée (urine traitée par le réactif phosphotungstique) [B]		6,277
Urée correspondante [B]		13,451
Azote total		8,698
Rapport azoturique [A]	(81,6)	79,6
Rapport azoturique [B]	(72,1)	70,1
Acide phosphorique exprimé en acide P^2O^5 anhydre		1,513
Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total		17,39
— — — à l'urée [A]		9,95
Soufre total exprimé en acide sulfurique SO^3 anhydre		1,6320
— — en soufre		0,6528
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre		1,0296
— — — en soufre		0,4118
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre		0,6024
— — — — en soufre		0,2409
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)		36,9
Rapport du soufre total à l'azote total		7,5
Résidu fixe total		39,32
Matières minérales totales		12,59
Matières organiques totales		26,72
Rapport de l'urée au résidu fixe total (p. 100 de résidu fixe)		38,6

Rapport de l'urée aux matières organiques totales (p. 100 de matières organiques)	56,9
Cystine (d'après le procédé Mester)	0,491
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3)	47,6

Urine n° 9 (1). — *30 janvier 1898.*

CARACTÈRES GÉNÉRAUX.

Volume	1180 cm. cubes.
Réaction	Franchement acide au tournesol.
Couleur	Jaune clair.
Aspect	Transparente (après repos).
Dépôt (*examen microscopique*)	Dépôt gris blanchâtre; cristaux de cystine sans acide urique. Présence de la *tyrosine*. Quelques cellules épithéliales de la vessie et du vagin. Pas de cylindres urinaires.
Leucine et tyrosine	Présence de la leucine dans la partie soluble l'urine et de la tyrosine dans le dépôt.
Albumine	Traces d'albumine (non rétractile).

DOSAGE DES ÉLÉMENTS DISSOUS

	gr.
Azote de l'urée (urine traitée par le sous-acétate de plomb) [A]	9,670
Urée correspondante [A]	20,722
Azote de l'urée (urine traitée par l'acide phospho tungstique) [B]	8,292
Urée correspondante [B]	17,769
Azote total	12,165
Rapport azoturique [A] (cette urine n'a pas reçu de chloroforme)	79,4
Rapport azoturique]B] (— — —)	68,1
Soufre total exprimé en acide sulfurique anhydre SO^3	2,2502
— — en soufre	0,9000
Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre	1,5493
— — — en soufre	0,6197
Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre	0,7009
— — — — en soufre	0,2803
Rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total)	31,2
Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total)	7,48
Cystine (d'après le procédé Mester)	0,487
Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3)	31,4
Cystine (dosée au polarimètre, d'après *mon procédé*)	0,401

1. J'ai dosé le *carbone total* dans cette urine et j'ai constaté que le rapport du carbone total à l'azote de l'urée (ou au carbone de l'urée) est très sensiblement augmenté.

Cette urine n'ayant pas reçu de chloroforme, il n'a pas été nécessaire de corriger le nombre représentant le rapport azoturique.

Quant à la *leucine* et à la *tyrosine*, j'ai déjà dit que ces deux corps n'ont été recherchés que dans les dernières urines analysées.

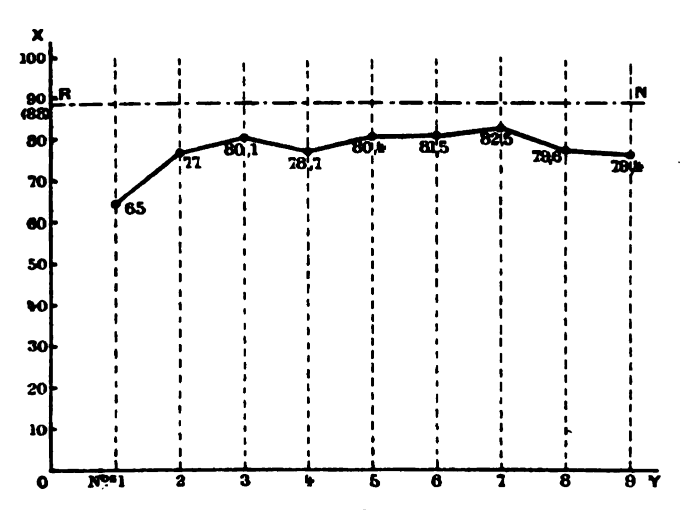
Tableau donnant l'ensemble des principaux résultats des analyses précédentes [1].

Désignation des urines.	Azote de l'urée.	Urée.	Azote total.	Rapports azoturiques (p. 100 d'azote total) Urines chloroformées.	Mêmes rapports azoturiques corrigés (2).	Rapports azoturiques (urines traitées par l'acide phosphotungstique).	Acide urique.	Rapport de l'urée à l'acide urique.	Soufre total exprimé en SO^3 anhydre.	Acide sulfurique total exprimé en SO^3 anhydre.	Soufre incomplètement oxydé exprimé en SO^3 anhydre.	Rapport du soufre inc. oxydé au soufre total (p. 100 de soufre total).	Rapport du soufre total à l'azote total (p. 100 d'azote total).	Acide phosphorique anhydre P^2O^5.	Rapport de P^2O^5 à l'azote total (p. 100 d'azote total).	Rapport de P^2O^5 à l'urée (p. 100 d'urée).	Résidu fixe total.	Matières organiques totales.	Rapport de l'urée aux matières fixes totales (p. 100 de matières fixes).	Rapport de l'urée aux matières organiques totales (p. 100 de matières organ.).	Cystine (d'après le procédé Mester).	Rapport de la cystine à l'acide sulfurique (p. 100 de SO^3).
	gr.	gr.	gr.				gr.		gr.	gr.	gr.			gr.			gr.	gr.			gr.	
N° 1	»	»	»	67,0	65,0	»	»	38,21	»	»	»	34,19	5,13	»	»	»	»	»	»	»	»	»
N° 2	3,264	6,994	4,131	79,0	77,0	»	0,213	32,83	0,7258	0,3992	0,3266	45,00	7,30	0,456	11,03	6,52	16,40	»	42,60	»	0,307	76,94
N° 3	8,619	18,471	10,494	82,1	80,1	»	0,653	28,28	1,8090	1,0970	0,7120	39,35	6,88	1,402	13,36	7,58	49,72	»	37,15	»	0,612	55,78
N° 4	8,386	17,970	10,387	80,7	78,7	»	0,540	33,27	1,9857	1,3523	0,6334	31,89	7,64	1,794	17.28	9,98	43,75	»	41,07	»	0,458	33,87
N° 5	8,581	18,387	10,465	82,4	80,4	»	0,709	25,93	2,0542	1,3969	0,6573	32.00	7,76	1,162	11,10	6,32	48,49	»	37,91	»	0,462	33,02
N° 6	7,781	16,675	9,316	83,5	81,5	»	0,633	26,34	1,7533	1,2546	0,4989	28,40	7,53	1,208	12,97	7,24	37,42	»	44,58	»	0,303	24,16
N° 7	14,203	30,435	16,801	84,5	82,5	»	0,882	34,50	2,9072	2,0744	0,8328	28,64	6,95	2,385	15,32	8,49	63,35	»	48,04	»	0,512	24,2
N° 8	7,097	15,208	8,698	81,6	79,6	70,1	»	»	1,6320	1,0296	0,6024	36,90	7,50	1,513	17,39	9,95	39,32	26,72	38,60	56,9	0,491	47,6
N° 9	9,670	20,722	12,165	»	79,4	68,1	»	»	2,2502	1,5493	0,7009	31,20	7,48	»	»	»	»	»	»	»	0,487	31,4

1. Pour les résultats moins importants qui n'ont pu trouver place dans ce tableau, ainsi que pour les caractères physiques et l'examen des dépôts, se reporter à chaque analyse.

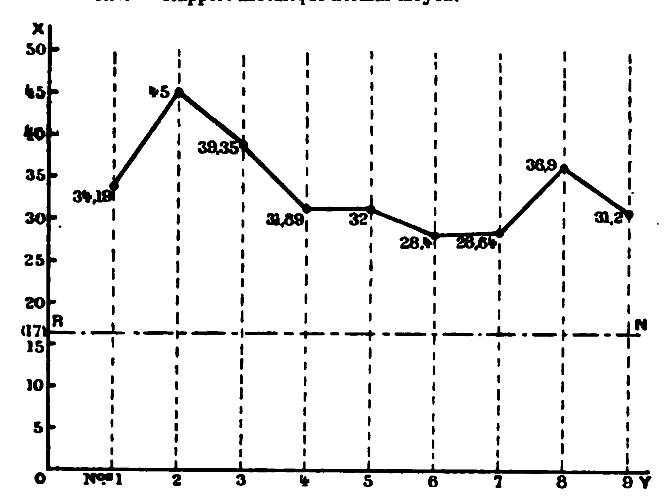
2. Cette colonne donne les rapports azoturiques de la colonne précédente diminués de 2 p. 100, afin de corriger l'influence du chloroforme dans le dosage de l'azote de l'urée (voir précédemment).

REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ANALYSES



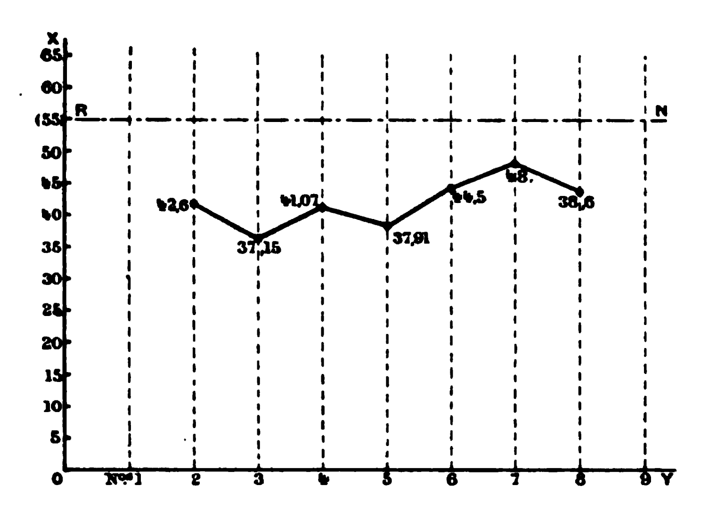
Représentation graphique des rapports azoturiques.

OX. — Valeurs des rapports (p. 100 d'azote total).
OY. — Désignation des urines.
R.N. — Rapport azoturique normal moyen.



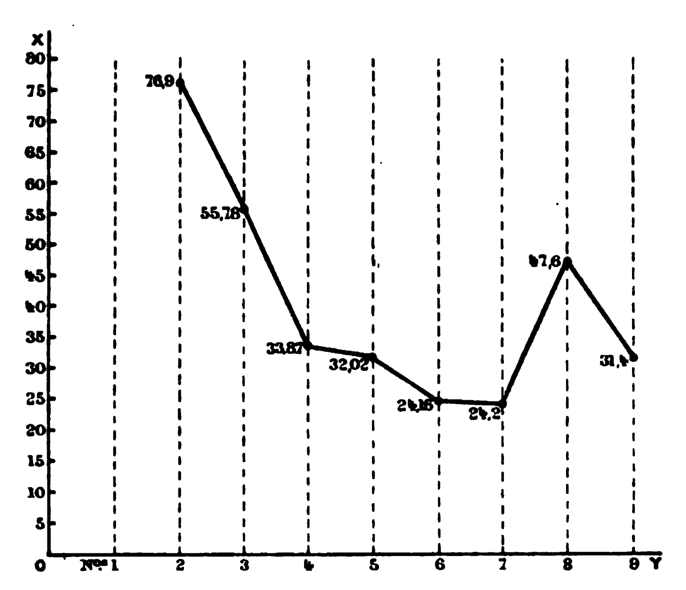
Représentation graphique des rapports de l'urée aux matières fixes.

OX. — Valeurs des rapports (p. 100 de matières fixes).
OY. — Désignation des urines.
R.N. — Rapport normal moyen.



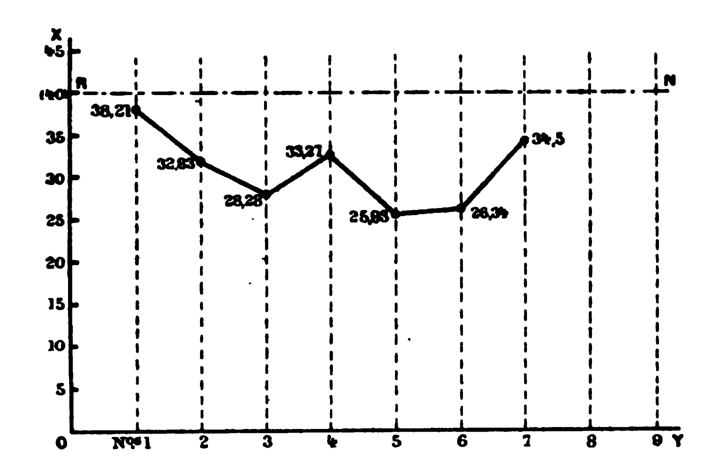
Représentation graphique des rapports du soufre inc. oxydé au soufre total.

OX. — Valeurs des rapports (p. 100 de soufre total).
OY. — Désignation des urines.
RN — Rapport normal moyen.



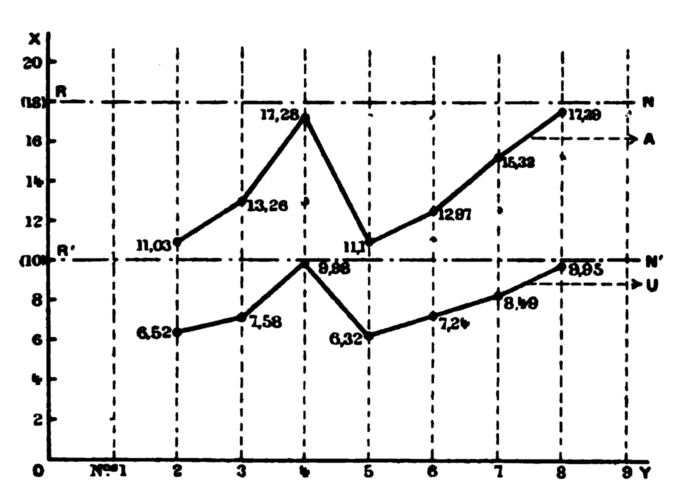
Représentation graphique des rapports de la cystine (procédé Mester) à l'acide sulfurique.

OX. — Valeurs des rapports (p. 100 de SO^3).
OY. — Désignation des urines.



Représentation graphique des rapports de l'urée à l'acide urique.

OX. — Valeurs des rapports.
OY. — Désignation des urines.
RN. — Rapport normal moyen.



A. Représentation graphique des rapports de l'acide phosphorique à l'azote total.
U. Représentation graphique des rapports de l'acide phosphorique à l'urée.

RN. — Rapport de P^2O^5 à l'azote total normal moyen.
R'N'. — — — à l'urée — —
OX. — Valeurs des rapports (p. 100 d'azote total ou d'urée).
OY. — Désignation des urines.

VI. — EXAMEN DES RÉSULTATS FOURNIS PAR LES ANALYSES PRÉCÉDENTES. — DÉDUCTIONS.

I. — Si l'on considère l'ensemble des *caractères physiques* de ces urines, on remarque qu'elles sont acides au tournesol, de couleur jaune clair, à reflet verdâtre et qu'elles abandonnent généralement, quelques heures après l'émission, de la cystine à l'état sédimenteux : ce sont là des caractères communs aux urines cystinuriques.

Dans les circonstances ordinaires, il ne se forme pas de dépôt d'acide urique. Celles qui correspondent à l'action du salicylate de soude laissent déposer, au contraire, des cristaux très nets de cet acide mélangés aux cristaux de cystine : c'est le cas du n° 5 et même du n° 6 qui contient encore une certaine quantité d'acide salicylurique facile à déceler par le perchlorure de fer. L'acidité de ces urines est en effet augmentée et l'on sait, d'autre part, que le salicylate de soude facilite l'élimination de l'acide urique.

J'ai constaté la présence de la leucine et de la tyrosine. La recherche de la glucose et des pigments biliaires a été négative. Quant à l'albumine, elle a été rencontrée dans quelques urines, mais en quantité extrêmement minime. Cette albumine n'est pas rétractile et on sait que cette propriété s'observe surtout dans le cas où l'albuminurie est peu intense et passagère. D'après certains auteurs, elle serait l'indice d'un trouble dans les fonctions des reins sans lésion anatomique de ces organes. Sa présence peut s'expliquer très vraisemblablement, en effet, par l'irritation mécanique produite sur le rein par l'élimination prolongée de cristaux de cystine. On pourrait attribuer à un phénomène d'irritation analogue certains cas de cystite que l'on a quelquefois rencontrés chez des cystinuriques en l'absence de calculs urinaires. La quantité un peu plus grande d'albumine que l'on trouve dans les urines n° 1 et n° 2 doit être mise, sans aucun doute, sur le compte des nombreuses crises rénales qui se sont succédé à l'époque où on les recueillait.

La recherche de l'indican a confirmé ce que quelques

auteurs avaient déjà observé, à savoir qu'il est plutôt diminué qu'augmenté dans les urines des cystinuriques.

II. — Les urines n° 1 et n° 2 ont été recueillies dans des conditions spéciales que nous connaissons par l'histoire de la maladie : nous venons de dire qu'elles correspondent à une période de coliques où la malade n'a pu s'alimenter et n'a pris que du bouillon; aussi, n'est-il pas surprenant de voir combien elles sont pauvres en éléments fixes. De plus, l'urine n° 1 résulte d'une seule émission qui a eu lieu après une anurie de 36 heures; dans ces conditions, il est bien évident que les rapports urinaires seuls peuvent nous intéresser dans une certaine mesure. La crise fort douloureuse et l'anurie qui en est résultée et qui a permis aux matières extractives de s'accumuler dans l'organisme expliquent la *diminution* extrêmement considérable qu'a subie le rapport azoturique de cette urine.

Le n° 2 représente l'ensemble des matériaux urinaires de 24 heures. Les circonstances un peu spéciales dans lesquelles elle a été recueillie n'ont pas apporté de troubles apparents dans la nutrition, car les résultats de l'analyse, considérés en valeur relative, cadrent assez bien avec ceux des autres urines correspondant à des époques où la cystinurique se trouvait dans des conditions normales.

Au premier abord, on pourrait peut-être, en ce qui concerne les urines n° 1 et n° 2, faire l'objection suivante : l'albumine qu'elles contiennent n'est-elle pas la cause principale contribuant à abaisser, dans d'aussi grandes proportions, le rapport azoturique et à augmenter le rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total? — Je réponds que la chose n'est pas possible. Car, si l'on veut se donner la peine d'évaluer l'azote de cette albumine — dont la quantité est minime — et le retrancher de l'azote total, on élève à peine le coefficient azoturique de 1 p. 100.

Le soufre de cette même albumine influence encore bien moins le coefficient des soufres, en raison de sa faible proportion dans la molécule albuminoïde. L'augmentation, dans ce cas, ne serait même pas apparente.

Pour en finir avec l'urine n° 1, je ferai remarquer que le

soufre total n'a pas dû être éliminé en totalité. Le rapport du soufre total à l'azote total de cette urine est, en effet, de 5,13 p. 100, alors que la valeur normale moyenne de ce rapport est sensiblement égale à 7 p. 100. Ce résultat ne peut être attribué qu'à deux causes : soit à ce que nous ne sommes pas ici en présence de l'urine de 24 heures, soit à ce que la cystine n'a été éliminée que partiellement, en raison des circonstances exceptionnelles dans lesquelles cette urine a été recueillie.

III. — Semblable objection doit être écartée en ce qui concerne les autres urines, car le rapport du soufre total à l'azote total conserve à peu près une valeur identique et voisine de la normale. Grâce à la constance de ce rapport, on peut conclure qu'il s'est produit une élimination assez régulière et complète des déchets sulfurés et azotés provenant des matières protéiques, et qu'il n'y a pas lieu de faire intervenir des phénomènes appréciables de *rétention* ou de *décharge* auxquels il serait permis de songer *a priori*, puisqu'il y a là un filtre rénal à franchir et un réservoir à traverser, la vessie.

IV. — Ces observations faites, si nous envisageons l'ensemble des analyses, une chose frappe immédiatement l'attention : c'est la tendance uniforme qu'ont les résultats de même espèce à *converger dans le même sens*, bien que les urines aient été recueillies à des époques différentes et éloignées les uns des autres. En un mot, les principaux éléments de chaque analyse, tels que le rapport azoturique, le rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total, les diverses formes de soufres urinaires, les matériaux fixes, le rapport de l'urée aux matériaux fixes et aux matières organiques, l'azote de l'urée, l'azote total, etc., nous fournissent les *mêmes indications*. Les urines n° 1 et n° 2 ne font même pas exception, pas plus, d'ailleurs, que l'urine n° 5 qui correspond cependant à une prise de salicylate de soude.

Il ne s'agit pas ici de coïncidences heureuses : les soins apportés à cette étude et le nombre d'analyses faites dans des conditions variées suffisent largement, je pense, à dissiper tous les doutes sur ce point.

Considérons maintenant chaque élément des analyses en particulier, et voyons ce qu'ils nous apprennent :

V. — Le *rapport azoturique*, qui acquiert dans cette étude une importance spéciale en raison de sa valeur physiologique, est *diminué* dans des proportions considérables, et cela d'une façon constante et presque identique : au lieu de sa valeur normale sensiblement égale à 88 p. 100 d'azote total, il reste dans le voisinage de 80 et descend même au-dessous. Il s'agit ici, bien entendu, du rapport azoturique correspondant à l'azote de l'urée dosé après avoir déféqué l'urine par le sous-acétate de plomb, comme on le fait ordinairement. Le procédé à l'acide phosphotungstique (voir précédemment) donne, avec les mêmes urines cystinuriques, un rapport azoturique dont la valeur n'est plus que de 68 ou 70.

L'abaissement du rapport azoturique n'est pas dû, ainsi qu'on serait porté à le croire au premier abord, à l'azote de la cystine : cet azote, en admettant même qu'il soit entièrement transformé en urée, élèverait à peine le rapport azoturique de 1 ou 1,5 p. 100.

La diminution de ce rapport résulte donc de l'*augmentation de toutes les matières extractives azotées urinaires*. Par cette expression, j'entends les matières azotées autres que l'urée, au nombre desquelles on peut signaler la *cadavérine* $C^5H^{14}Az^2$ et la *putrescine* $C^4H^{12}Az^2$ que l'on rencontre régulièrement dans la cystinurie et dont la richesse en azote est assez grande.

Ces deux diamines ne sont certainement pas les seules matières azotées autres que l'urée venant grossir le chiffre de l'azote total. Leur azote, en effet, ajouté à celui de l'urée, serait loin de suffire à rendre normal le rapport azoturique, car la quantité de ces diamines extraites de l'urine est relativement faible. Ainsi, dans une urine de 24 heures, on en a trouvé 0 gr. 09 seulement. En admettant une quantité double et même quintuple, l'azote correspondant serait encore bien insuffisant à donner au rapport azoturique une valeur voisine de la normale.

Aux diamines précédentes, il y a lieu d'ajouter deux corps

dérivés des matières protéiques, la *leucine* et la *tyrosine*, dont j'ai reconnu l'existence parmi les produits éliminés par les urines de notre cystinurique. Dans les conditions normales, ces deux corps subissent dans l'économie une régression plus complète et disparaissent en venant grossir le chiffre de l'urée. J'établirai un peu plus loin l'importance physiologique qui s'attache à leur présence.

VI. — Le *rapport de l'urée aux matériaux fixes* est également *diminué :* nous le voyons osciller autour de 40 (p. 100 de matières fixes), alors que sa valeur normale doit être considérée comme égale à 55. Et cependant, on peut faire remarquer que les rapports obtenus sont plutôt trop forts, car les résidus fixes ont été déterminés — comme on le fait toujours — au bain-marie et à l'étuve à 100° et non dans le vide et à la température ordinaire. Or, dans ces circonstances, il se produit nécessairement quelques pertes par volatilisation, pertes qui ont pour effet de diminuer le résidu fixe et, par suite, d'augmenter le rapport de l'urée au résidu fixe.

L'urine n° 5 a son rapport représenté par 37,71 ; mais il faut tenir compte de l'augmentation qu'a subie le résidu fixe, par suite de l'élimination du salicylate de soude; en retranchant de l'extrait sec l'acide salicylique ou salicylurique éliminé, on obtiendrait un rapport sensiblement égal aux précédents.

Le *rapport de l'urée aux matières organiques totales* se trouve diminué comme le précédent et comme le rapport azoturique.

VII. — Le soufre complètement oxydé « SO^3 des sulfates et phénols-sulfates » est *très diminué par rapport au soufre total.* On pourrait penser que cette diminution provient d'une élimination exagérée de soufre total, pendant que le soufre oxydé reste en quantité normale. Il n'en est rien; c'est justement l'inverse qui a lieu, ainsi que le montrent les analyses : c'est bien l'*acide sulfurique qui diminue;* car non seulement la quantité de soufre total en valeur absolue ne permet pas une telle supposition, mais encore le rapport du soufre total à l'azote total est normal.

Au sujet de l'acide sulfurique ou de son rapport au soufre total, je ferai remarquer que, parmi les éléments de l'urine capables de donner des indications précises sur l'état des oxydations intra-organiques, il est certainement l'un des plus importants.

VIII. — Le *rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total* doit subir forcément des variations en sens inverse du rapport précédent, puisqu'il est complémentaire de ce dernier. Il est augmenté, en effet, dans des proportions extraordinaires : il atteint 45 p. 100 dans l'urine n° 2 et ne descend pas au-dessous de 28 ou 30 p. 100 dans les autres. On peut se faire une idée nette de cette augmentation par l'examen des graphiques et en se rappelant que la valeur normale moyenne de ce rapport, d'après mes expériences personnelles et celles de quelques auteurs, s'éloigne peu de 17 p. 100 du soufre total; c'est le chiffre admis par Mester et celui dont je me suis servi pour évaluer en cystine, suivant son procédé, tout le soufre incomplètement oxydé dépassant cette moyenne de 17 p. 100. — On pourrait désigner cette fraction de soufre sous le nom de soufre incomplètement oxydé *supplémentaire*.

IX. — J'ai montré, en parlant de la cystine, qu'on ne peut compter sur le procédé Mester pour obtenir des résultats exacts en valeur absolue, parce qu'il faudrait admettre que tout le soufre incomplètement oxydé, autre que le soufre incomplètement oxydé considéré comme normal, fût nécessairement du soufre appartenant à la cystine; or, rien ne prouve, *a priori*, qu'une partie de ce soufre (supplémentaire) n'appartient pas à d'autres composés sulfurés incomplètement oxydés.

En effet, les considérations physiologiques qui découlent des faits déjà exposés, ou de ceux qui le seront plus loin, établissent que la cystinurie tient à un ralentissement dans les mutations intra-organiques. Il serait donc logique de considérer la cystine, produit sulfuré incomplètement oxydé, comme devant varier proportionnellement à l'insuffisance des oxydations. En d'autres termes, le procédé Mester donnerait simplement des résultats que l'on pourrait considérer,

dans une certaine mesure, comme parallèles aux quantités réelles de cystine ou, tout au moins, comme variant dans le *même sens* qu'elles.

Dans ces conditions, il est certain que, pour des rapports égaux « du soufre incomplètement oxydé au soufre total », si la quantité de soufre total de l'une des urines est augmentée, l'acide sulfurique et le soufre incomplètement oxydé de cette même urine seront évidemment augmentés dans les mêmes proportions. Ceci nous explique pourquoi, dans l'urine n° 7, par exemple, où le soufre total et l'azote total indiquent une alimentation assez riche en matières protéiques, la quantité d'acide sulfurique et de soufre incomplètement oxydé (ou encore de cystine) est plus grande en valeur absolue que dans l'urine n° 6, alors que les deux rapports sont à peu près identiques (28,6 et 28,4). On comprend également que, si l'on veut se faire une idée exacte des variations de la cystine par rapport à l'acide sulfurique, on est obligé de tenir compte des valeurs absolues du soufre total, sans quoi on s'expose à des appréciations erronées.

Enfin, le fait que le soufre incomplètement oxydé, en valeur absolue, varie chez notre cystinurique dans le même sens que la quantité de matières protéiques désassimilées, cadre bien avec la conclusion qui sera tirée de cette étude et que j'ai formulée plus haut, à savoir que la cystinurie doit être considérée comme un état résultant d'une diminution dans les mutations de matières.

Si l'on considère le graphique traduisant les rapports de la cystine à l'acide sulfurique, on peut remarquer qu'il est sensiblement parallèle à celui qui représente les rapports du soufre incomplètement oxydé au soufre total.

X. — Les deux ou trois dosages de *cystine déposée* ne nous donnent aucun renseignement précis, puisqu'il peut en rester en solution (Mester). J'ai donné les résultats surtout à titre de documents et aussi pour que l'on se fasse une idée de la quantité de cystine qui peut se déposer dans une urine. Cette quantité reste toujours inférieure à celle calculée par le procédé Mester et à celle aussi fournie par mon procédé.

J'ai constaté, chose assez singulière, que le dépôt se trouvait augmenté quelques jours après émission de l'urine, alors même que cette urine avait conservé une réaction acide et avait été préservée de la fermentation par addition de chloroforme. J'ajoute que, en général, le dépôt de cystine ne se produit que plusieurs heures après l'émission, comme si ce corps existait dans l'urine sous forme d'une combinaison instable détruite par les agents extérieurs, ou bien encore sous forme de cystéine (ou d'un corps analogue) qui, par oxydation à l'air, donne de la cystine.

Peut-être est-il plus exact d'attribuer simplement ce phénomène à la diminution de solubilité de la cystine dans l'urine refroidie. — Je ferai remarquer, enfin, que le dépôt qui se forme semble d'autant plus faible que l'état actuel de la cystinurique est meilleur. En tout cas, ce qu'il y a de certain et ce que l'on sait bien, c'est que la cystine peut aussi apparaître dans l'organisme : la formation de graviers dans le rein et de calculs dans la vessie ainsi que sa présence dans quelques autres organes en est la meilleure preuve.

X *bis*. — Le *phosphore incomplètement oxydé* n'a été dosé que dans 3 urines; je ne ferai que le signaler ainsi que son rapport au phosphore total; la valeur physiologique de cet élément urinaire n'est pas encore nettement établie et a besoin d'un complément d'étude.

Je ne m'arrêterai pas non plus aux *chlorures*, parce qu'ils n'offrent rien de particulier et que la quantité éliminée par les urines est essentiellement variable avec le sel ordinaire absorbé chaque jour.

XI. — Le *rapport de l'acide phosphorique à l'azote total* se trouve *diminué* dans toutes les analyses. Pour les urines n°s 4 et 8, cependant, il est voisin de la normale admise (18 p. 100).

Bien que ce rapport puisse subir des variations notables sous l'influence de la nature de l'alimentation, il a ici une réelle importance et il serait difficile de se méprendre sur sa signification; d'abord, parce qu'il donne les mêmes indications dans toutes les urines et, ensuite, parce que ces urines proviennent de la même personne ayant suivi sensiblement

le même régime alimentaire et étant restée à peu près dans les mêmes conditions expérimentales, ainsi que le confirme l'ensemble des analyses.

Quant aux *rapports de l'acide phosphorique à l'urée*, ils se rapprochent un peu plus de la valeur normale que les rapports précédents, ce qui est logique, puisque les deux termes, acide phosphorique et urée, sont diminués l'un et l'autre par rapport à l'azote total.

XII. — Les divers dosages d'*acide urique* montrent, d'accord sur ce point avec Mester, que ce corps n'est pas diminué et que la cystine ne varie pas en sens inverse de l'acide urique, contrairement à ce qui a été avancé par quelques auteurs. Il est même augmenté, et cette augmentation s'accorde, du reste, avec l'abaissement des oxydations constaté.

En ce qui concerne le *rapport de l'urée à l'acide urique*, il est plutôt diminué et confirme ce que je viens de dire relativement à la quantité absolue d'acide urique éliminée.

XIII. — Le rapport du carbone total à l'azote de l'urée, que je n'ai déterminé que dans une seule urine, la dernière, est augmenté d'une façon appréciable. Nous trouvons encore dans ce rapport un facteur de plus en faveur de la diminution des oxydations.

XIV. — Cherchons maintenant à établir la signification pathologique qui s'attache à la présence de la *leucine* et de la *tyrosine* dans l'urine et les graviers de notre cystinurique.

Ces deux corps sont des acides amidés : la leucine est l'acide amido-caproïque

$$CH^3 - (CH^2)^3 - CH\ (AzH^2) - CO^2H,$$

la tyrosine est l'acide para-oxyphényl-amido-propionique

$$C^6H^4 \begin{cases} CH^2 - CH\ (AzH^2) - CO^2H\ (1). \\ OH\ (4). \end{cases}$$

On voit que ce dernier corps renferme le groupement phénol dans sa molécule.

Schützenberger a démontré que la leucine et la tyrosine se forment directement — en même temps que d'autres produits sur lesquels je n'ai pas à insister ici — par hydratation des albuminoïdes sous l'influence de la baryte et de

l'eau à la température de 200° et en dehors de tout apport d'oxygène. On sait, de plus, que ces mêmes corps prennent également naissance dans l'action du suc pancréatique sur les matières protéiques et au cours des fermentations bactériennes.

D'autre part, les beaux travaux du professeur A. Gautier ont fait ressortir l'analogie des phénomènes qui se passent dans le protoplasma vivant de la cellule avec ceux qui se produisent à l'abri de l'air dans les fermentations putréfactives et dans l'hydratation des albuminoïdes par les alcalis telle que l'a étudiée Schützenberger; en d'autres termes, il a montré que les dédoublements *directs et primitifs* des matières protéiques sont dus à des phénomènes d'hydrolyse s'effectuant au sein du protoplasma cellulaire, sans intervention d'oxygène. Ce n'est qu'ultérieurement, après cette première phase de désassimilation ou phase *anaérobie*, que les produits qui ont pris naissance sous l'influence des ferments hydrolytiques, sont soumis, à la périphérie des cellules et en dehors d'elles, à l'action du ou des ferments oxydants du sang qui les transforment définitivement en produits excrémentitiels chargés d'oxygène : c'est la seconde phase de la désassimilation ou phase *aérobie*. On peut donc dire que les phénomènes d'hydrolyse précèdent et préparent dans l'organisme les phénomènes d'oxydation.

Il résulte des explications précédentes que la leucine et la tyrosine, ainsi que les autres corps amidés de l'économie, sont formées par hydratation et dédoublement de la molécule albuminoïde. Mais, dans les conditions normales, ces acides amidés n'apparaissent pas dans l'urine, ils ne s'arrêtent pas à ce stade de désassimilation, ils subissent une *régression plus complète* dans l'organisme, sous l'influence d'oxydations, associées peut-être à de nouveaux dédoublements; ils contribuent, en partie du moins, à la formation de l'urée. Ainsi, d'après Schultzen et Nencki, l'administration de leucine à des chiens détermine une augmentation correspondante d'urée dans les urines. Le reste de la molécule paraît être transformé en acide valérique qui est oxydé ensuite progressivement, suivant la loi de Wœhler, et donne finalement de l'acide carbonique et de l'eau.

Quant à la tyrosine, qui représente le noyau aromatique de la molécule albuminoïde, elle disparaît dans l'organisme normal en donnant, d'une part, les divers composés phénoliques qui se trouvent dans les urines et, d'autre part, très probablement, de l'ammoniaque qui concourt à la formation de l'urée.

On peut donc conclure, sans crainte de se tromper, que, si la leucine et la tyrosine apparaissent dans les urines de notre cystinurique, c'est que l'organisme a été *impuissant* à leur faire subir le cycle complet de régression qu'elles subissent normalement, c'est qu'il s'est montré au-dessous de sa tâche, c'est, en un mot, qu'il y a diminution dans l'activité des mutations et, en particulier, dans les oxydations.

L'élimination, par l'urine, de leucine et de tyrosine ne constitue pas le seul argument en faveur de la diminution des oxydations et de la prédominance des phénomènes d'hydrolyse ; les diamines qui ont été trouvées dans les urines viennent aussi à l'appui de cette thèse : à l'état normal, en effet, l'économie se débarrasse par *oxydation* des produits basiques qui sont, ainsi que l'a montré M. A. Gautier, le résultat de phénomènes anaérobies.

La diminution notable du soufre complètement oxydé (acide sulfurique), aussi bien en valeur absolue qu'en valeur relative, est encore une preuve indubitable de l'arrêt partiel des oxydations.

Enfin, la tendance qu'a notre cystinurique à faire de l'adipose apporte un témoignage de plus en faveur de nos conclusions : on sait que les graisses de l'organisme sont désassimilées par oxydation, après avoir subi, en présence du ferment saponificateur, la *lipase*, un dédoublement en glycérine et en acides gras qui s'unissent à l'alcali du plasma sanguin. Ces sels d'acides gras sont ensuite oxydés suivant la loi de Wœhler en présence des ferments oxydants du sang. Dans certains cas, d'après des recherches récentes de Chauveau et R. Dubois, une partie des corps gras passerait préalablement à l'état d'hydrates de carbone par absorption d'oxygène et ces hydrates de carbone seraient ensuite brûlés directement par oxydation dans les tissus.

Avant de quitter ce qui a trait à la leucine et à la tyrosine, je tiens à aller au-devant d'une objection qui pourrait m'être faite : comme il se produit des acides amidés dans la digestion intestinale des matières albuminoïdes, on pourrait penser que la leucine et la tyrosine de nos urines en proviennent. Je ne vois pas pourquoi il en serait ainsi : d'abord, les acides amidés faisant partie de la désassimilation régulière des matières albuminoïdes, il s'en trouvera toujours assez dans l'organisme sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir ceux de la digestion intestinale; d'autre part, Schmidt-Mülheim[1], qui a examiné le contenu de l'intestin d'un grand nombre de chiens nourris exclusivement de viande, n'a jamais pu y révéler que des traces d'acides amidés.

Au surplus, en admettant même qu'une partie de ces corps amidés viennent de l'intestin, du moment qu'ils ne sont pas détruits dans leur passage à travers l'économie, c'est que cette dernière est impuissante à le faire, c'est donc qu'il y a *ralentissement dans les mutations*.

XV. — Il ne me semble pas nécessaire de poursuivre ces investigations vers d'autres éléments moins importants. L'examen que nous avons fait porter sur l'augmentation très prononcée des matières extractives azotées, sur l'abaissement du rapport azoturique, du rapport de l'urée aux matières fixes et aux matières organiques, sur la diminution constante en valeur absolue et en valeur relative du soufre complètement oxydé, sur la formation de diamines, sur la présence de la leucine et de la tyrosine, etc., suffisent amplement à démontrer ce fait capital, *non encore établi jusqu'alors*, à savoir que la cystinurie est une affection que l'on peut faire entrer dans cette classe de maladies désignées par le professeur Bouchard sous le nom de « maladies par ralentissement de la nutrition ». En d'autres termes, la cystinurie est caractérisée par une *diminution dans l'activité des échanges :* il y a diminution dans la régression des matières azotées et diminution dans les oxydations.

Remarque. — La plupart des auteurs, qui ont eu la rare

1. *Du Bois' Arch.*, 1879, p. 39.

occasion d'étudier la cystinurie, ont bien dosé les éléments que l'on a l'habitude de déterminer dans une urine isolée, c'est-à-dire l'urée, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide urique, quelquefois même le soufre total ainsi que le soufre incomplètement oxydé; mais tous ont négligé de doser l'azote total en même temps que l'azote de l'urée ou l'urée, les matières fixes, etc., et de faire une série d'examens sur le même sujet, à des *époques quelconques* et cela, dans des conditions bien déterminées; puis, de *comparer ces éléments entre eux*, ceux, tout au moins, dont la comparaison est justifiée.

Ils ont négligé tout cela, et voilà pourquoi ils n'ont pas su interpréter leurs résultats et n'ont pas aperçu le véritable caractère physiologique de la cystinurie. Comment établir, par exemple, que l'urée ou l'azote de l'urée, corps essentiellement variables avec l'alimentation, se trouvent diminués, si l'on ne considère que leur valeur absolue, sans les comparer à l'azote total qui donne la *mesure de la désassimilation* des substances albuminoïdes? C'est là, à mon avis, qu'il faut chercher la cause ou l'une des causes de la divergence d'opinions émises par les divers auteurs qui ont étudié la cystinurie.

XVI. — L'examen des nombreux résultats de nos analyses nous a montré avec quel parallélisme, avec quelle uniformité et aussi avec quelle netteté ils convergent tous vers le même point, et nous avons vu qu'ils nous conduisaient à considérer la cystinurie comme un état de l'organisme dans lequel il y a exagération de la vie anaérobie et diminution des oxydations.

Cette conclusion nous amène en même temps à admettre comme à peu près certaine la formation intraorganique de la cystine, et nous fait repousser l'hypothèse la faisant provenir d'une fermentation bactérienne ou pancréatique ayant son siège dans l'intestin.

En dehors des considérations sur lesquelles je viens de m'étendre et qui reposent sur de solides arguments, un certain nombre de faits fournis par l'expérience et qui ont été signalés au commencement de ce travail viennent

à l'appui de cette manière de voir. J'ai fait remarquer :

1° Que la cystine n'a jamais été rencontrée dans les fèces;

2° Que les indoxyl- et les phénylsulfates sont plutôt diminués qu'augmentés dans les urines;

3° Que l'antisepsie de l'intestin sous toutes les formes n'a pas apporté de diminution apparente dans l'élimination de la cystine;

4° Que l'ingestion de benzène bromé ou chloré par des chiens (expérience de Jaffé, Baumann et Preusse) a fait apparaître dans l'urine des *produits de substitution de la cystéine*, laquelle fournit très facilement de la cystine par simple oxydation.

Bien que Mester n'ait pas obtenu ce dernier résultat chez l'homme (ce qui peut tenir à des circonstances diverses), il reste acquis ce fait, d'après l'expérience précédente, que l'organisme animal est capable de produire des dérivés de la cystine et, par suite, de la cystine.

5° Enfin, les expériences de Goldmann ont montré que, chez le chien, l'ingestion de cystéine augmente, dans une large mesure, l'acide sulfurique des urines. Ce fait prouve que l'organisme normal est capable d'oxyder la cystéine et, par suite, la cystine, pour former de l'acide sulfurique qui est le corps sulfuré le plus oxydé de l'économie.

Sans insister davantage, je crois que l'on est en droit de dire que la cystine est un corps incomplètement transformé et que le soufre qui entre dans sa molécule passerait, dans les conditions normales, à l'état d'acide sulfurique et s'éliminerait sous cette forme. Mais alors, la cystine ne nous apparaît plus que comme *l'un des principaux effets dus à cet état spécial de l'organisme désigné sous le nom de cystinurie.*

D'autre part, si l'on envisage la cystine au point de vue chimique seulement, on voit que ce corps est un sulfure et que le soufre de sa molécule est moins oxydé que le soufre de la taurine, produit normal formé dans l'économie et représenté par l'acide amido-éthylène-sulfureux. Les formules

siologie pathologique de la cystinurie, je crois que ce corps prend naissance un peu partout dans l'économie, mais que le foie doit être le principal lieu de formation. Nous savons, en effet, que le foie produit une grande quantité de principes sulfurés et nous connaissons le rôle important que cet organe joue dans les actes vitaux, rôle que l'on est encore loin de connaître entièrement, mais que l'on voit s'agrandir chaque jour par de nombreux et incessants travaux. Un certain nombre d'arguments, basés sur des faits encore incomplets, me portent à croire qu'il en est ainsi.

XX. — Il me reste à dire un mot de l'action du salicylate de soude sur notre cystinurique : l'analyse de l'urine n° 5 qui correspond à la prise de ce sel ne nous apprend pas grand'chose; elle offre absolument le même aspect et les résultats ne diffèrent pas de l'ensemble des résultats fournis par les autres urines. On constate simplement une légère augmentation dans l'élimination de l'acide urique et l'apparition d'*un dépôt de cet acide* mélangé au dépôt de cystine, ce qui ne se produit dans aucune autre urine, si ce n'est dans le n° 6 (urine du lendemain de la prise de salicylate), où l'on peut encore déceler la présence de l'acide salicylique ou salicylurique. Le soufre incomplètement oxydé n'a pas été modifié d'une manière apparente, mais la quantité de cystine déposée s'est élevée.

Si le coefficient sulfuré de l'urine ainsi que le soufre incomplètement oxydé n'ont pas varié, contrairement à ce qui se passe dans les conditions ordinaires, il faut probablement en attribuer la raison à ce que le rein n'aurait pas laissé filtrer toute la cystine formée dans l'économie, ou en aurait retenu une certaine quantité à l'état de graviers, par suite de l'irritation que produit généralement sur cet organe l'élimination de l'acide salicylique. Il ne faut pas oublier, enfin, que l'on a ici un rein plus ou moins fatigué par le passage prolongé de la cystine.

Le fait suivant semble donner un appui à cette explication : le jour de la prise de salicylate de soude, la cystinurique a ressenti quelques douleurs rénales, qui n'étaient, en réalité, qu'une ébauche de colique néphrétique.

En définitive, le salicylate de soude n'a pas changé la physionomie générale des résultats qui restent conformes à ceux des autres analyses et n'apportent, même pour cette urine, aucune modification aux conclusions énoncées plus haut.

XXI. — *En résumé*, je crois pouvoir dire, grâce à ce travail, qu'il a été apporté des faits qui permettent de sortir du cercle de quelques hypothèses où des expérimentateurs très autorisés avaient été obligés eux-mêmes de se renfermer. Ce résultat, il faut l'attribuer, en partie, à ce qu'il m'a été permis de suivre pendant plusieurs années et dans d'excellentes conditions un sujet cystinurique, mais aussi et surtout aux services que m'a rendus, en la circonstance, la *chimie urinaire*. Cette branche de la chimie biologique est, en effet, lorsqu'elle est *convenablement appliquée et bien comprise*, — ce qui n'est pas toujours le cas, malheureusement, — d'un très grand secours dans la solution de certaines questions de physiologie pathologique.

Assurément, dans l'état actuel de nos connaissances, la cause intime, la genèse de la cystinurie ou de l'état que l'on désigne sous ce nom nous échappe; mais ne pourrions-nous pas citer d'autres affections dont les causes sont également indéterminées et dont les manifestations sur la nutrition nous sont cependant connues? Et d'ailleurs, n'est-ce pas en se basant sur les modifications apportées dans la nutrition que nous parvenons à établir la thérapeutique de ces maladies ou de ces états? Et ces indications, dans un grand nombre de cas, la chimie biologique seule est capable de nous les donner.

XXII. — Les développements qui précèdent nous conduisent tout naturellement aux réflexions suivantes : nous avons vu que la cystinurie a une durée indéterminée, que les personnes qui en sont atteintes se portent généralement bien dans l'intervalle des crises et qu'on la rencontre fréquemment parmi les membres de certaines familles. Par conséquent, n'y a-t-il pas lieu de penser, n'est-il pas logique d'admettre qu'une *nutrition troublée, modifiée toujours dans le même sens et d'une façon permanente*, comme elle l'est chez

le cystinurique, doive finir par imprimer à l'organisme un cachet spécial, en un mot doive créer une sorte de diathèse (acquise) qui, une fois constituée, sera susceptible, comme toutes les diathèses, d'être transmissible dans ses principales manifestations. La cystinurie nous apparaît alors non plus comme une maladie proprement dite, mais comme un *état particulier de l'organisme* dans lequel l'élimination de la cystine représenterait le *phénomène le plus apparent* et aussi *le plus important* au point de vue pathologique. Cette expression, employée plusieurs fois au cours de cette étude, se trouverait ainsi justifiée.

XXIII. — Avant d'achever ce travail, je crois devoir indiquer en quelques mots le *traitement* suivi par notre cystinurique. C'est en partant de ce fait physiologique que la cystinurie est le résultat d'un ralentissement dans l'activité des mutations intra-organiques, que j'ai essayé d'étayer le traitement suivant où l'hygiène thérapeutique tient la plus grande place : j'ai cherché à activer les fonctions nutritives et les échanges respiratoires par tous les moyens; j'ai eu recours aux stimulants du système nerveux dont on connaît l'action puissante sur la nutrition générale : promenades au grand air, exercice corporel sans aller jusqu'à la fatigue, frictions sèches sur tout le corps, massage, hydrothérapie, etc. J'aurais voulu également essayer l'action des eaux alcalines de Vichy; mais notre cystinurique n'a pas consenti à se soumettre à un traitement régulier et méthodique et la quantité d'eau absorbée a été pour ainsi dire insignifiante, de sorte que les résultats des analyses (non rapportés ici), avant et après, n'indiquent aucun changement; il se peut aussi que les alcalins n'aient pas d'action appréciable sur la cystinurie. Des médications d'un autre ordre, telles que les courants à haute fréquence, par exemple, auraient pu être essayées, mais diverses circonstances s'y sont opposées.

J'ai, autant que possible, éloigné de son alimentation la trop grande quantité de féculents ou de matières grasses, à cause de la difficulté qu'elle a de les digérer et de la tendance très prononcée à faire de l'adipose.

On a lutté contre la constipation au moyen de laxatifs

(podophyllin, aloès...) pris le soir au coucher. Le but des purgatifs en la circonstance est double : d'abord, ils stimulent par eux-mêmes l'activité des échanges, ensuite, ils empêchent le séjour prolongé, en les expulsant au dehors, de matières plus ou moins toxiques provenant des fermentations intestinales et dont l'absorption aurait pour résultat de déprimer davantage l'organisme déjà inférieur à sa tâche.

Actuellement, notre cystinurique, tout en restant dans un état qui ne peut pas être considéré comme la parfaite santé, se trouve cependant dans des conditions très satisfaisantes et peut se livrer à ses occupations journalières comme tout le monde.

Je terminerai en émettant l'avis que, très probablement, la cystinurie *n'est pas aussi rare* qu'on le croit. En ce qui me concerne, je suis à peu près convaincu qu'on rencontrerait cette affection beaucoup plus souvent qu'on ne l'a fait jusqu'alors, si l'on se donnait la peine de la rechercher.

CONCLUSIONS

Je rappellerai simplement les points caractéristiques qui se dégagent de ce travail :

a) 1° La cystinurie est une affection, ou plutôt un état particulier de l'organisme, extrêmement rare, qui doit son nom à la présence dans l'urine d'un corps de nature spéciale, la *cystine*.

2° L'importance pathologique de la cystine tient aux troubles qu'elle peut occasionner mécaniquement : elle donne généralement lieu, par élimination de graviers cystiniques, à des coliques néphrétiques et, dans certains cas, elle forme des calculs dans la vessie.

b) 3° Les urines qui ont été examinées sont acides au tournesol, peu colorées, à reflet jaune verdâtre et laissent déposer en général de la cystine à l'état sédimenteux sous forme de plaques hexagonales. En un mot, elles offrent les caractères communs aux urines des cystinuriques dont l'appareil urinaire est en bon état.

4° En dehors de certaines influences, telles que celle

provenant de l'ingestion de salicylate de soude, les urines cystinuriques ne donnent généralement pas lieu à un dépôt d'acide urique venant s'ajouter au sédiment de cystine.

5° Les dépôts, graviers ou calculs de cystine sont généralement accompagnés de tyrosine. Quant à la leucine, elle reste en solution dans l'urine.

6° L'acide urique se trouve dans les urines cystinuriques en quantité sensiblement supérieure à la normale, toutes choses égales d'ailleurs, et ne varie pas en raison inverse de la quantité de cystine, contrairement à l'opinion émise par quelques auteurs.

c) 7° Tous les résultats de mes analyses tendent à établir que la cystinurie est caractérisée par un état de l'économie dans lequel la *nutrition est ralentie*. Il y a diminution dans l'activité des échanges intra-organiques, ou encore, sous une autre forme, il y a exagération de la vie anaérobie des cellules et arrêt partiel des oxydations.

Cette déduction est confirmée par différents faits dont les principaux sont les suivants :

8° Diminution très prononcée, constante et régulière du rapport azoturique.

9° Diminution en valeur absolue du soufre complètement oxydé (acide sulfurique des sulfates et phénols-sulfates) et diminution aussi par rapport au soufre total, alors que la quantité de soufre total éliminée n'est pas augmentée et reste normale et que le rapport du soufre total à l'azote total est lui-même normal.

10° Inversement, il y a augmentation considérable du rapport du soufre incomplètement oxydé au soufre total.

11° Diminution constante du rapport de l'urée aux matériaux fixes et du rapport de l'urée aux matières organiques totales.

12° Diminution du rapport de l'acide phosphorique à l'azote total.

13° Augmentation des matières extractives urinaires, parmi lesquelles on constate régulièrement la présence de deux diamines : la cadavérine et la putrescine. Il y a également élimination de leucine et de tyrosine, corps amidés

dérivés des matières protéiques par hydrolyse et dont la régression dans l'organisme a été incomplète.

14° Augmentation du rapport du carbone total à l'azote de l'urée (ce rapport n'a été établi que pour une seule urine).

d) 15° L'hypothèse qui veut que la cystine soit le résultat d'une fermentation ayant son siège dans l'intestin doit être repoussée; d'abord, en vertu du caractère physiologique de la cystinurie que je viens d'établir et aussi pour d'autres raisons résultant de l'expérience et venant corroborer mes recherches : absence constante de cystine dans les fèces; pas d'augmentation d'indican dans les urines; pas de diminution de cystine par l'antisepsie intestinale sous toutes les formes (lavages, irrigations, salol); apparition dans l'urine de chien, après ingestion de benzène bromé, de produits de substitution de la cystéine, laquelle fournit de la cystine par simple oxydation à l'air; transformation dans l'organisme (chien) de la cystéine en acide sulfurique, etc.

16° La cystine doit être considérée, tout porte à le croire, comme un produit incomplètement transformé, incomplètement oxydé et comme constituant l'un des principaux effets dus à cet état spécial de l'organisme désigné sous le nom de cystinurie.

17° Il n'y a pas de relation de cause à effet entre la formation de la cystine et la diaminurie (expérience de Baumann et Von Udransky).

18° La formation des diamines, de même que la présence de la tyrosine et de la leucine, doit être envisagée comme étant l'un des signes établissant la prépondérance de la vie anaérobie des cellules sur les phénomènes d'oxydations. J'ai montré, d'ailleurs, que la formation de putrescine dans l'organisme était possible.

19° La cystine doit se former un peu partout dans l'économie, mais il y a lieu de croire que le principal organe qui lui donne naissance est le foie. Cette question est encore à l'étude.

e) 20° La cystinurie (que l'on doit rapprocher des maladies diathésiques) étant caractérisée par un ralentissement dans les échanges nutritifs, la seule thérapeutique vraiment

rationnelle à lui opposer, en attendant que l'on soit fixé sur la cause première qui lui donne naissance, devra avoir pour but de lutter contre la nutrition ralentie correspondant à cet état : *on activera par tous les moyens possibles les oxydations intra-organiques.*

f) 21° Dans l'état actuel de la question, on ne peut dire que l'on soit en possession d'un procédé de dosage de la cystine dans l'urine, exact en valeur absolue et permettant d'apprécier avec certitude les variations susceptibles de se produire dans la quantité de cystine éliminée sous une influence déterminée. Le procédé de dosage, dont j'ai indiqué le principe au cours de ce travail, a besoin d'un complément d'étude pour que l'on puisse se prononcer sur sa valeur.

22° Le procédé Mester, bien qu'insuffisant, permet cependant de suivre, dans une certaine mesure, les variations de la cystine chez un sujet restant à peu près dans les mêmes conditions expérimentales.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Le bacille de la dysenterie (bacillus dysenteriæ), par **K. Shiga** (*Centralbl. f. Bakter.*, XXIV, nº 22, p. 817; nº 23, p. 870; nº 24, p. 913, 1898).

L'analyse des travaux publiés jusqu'ici sur l'étiologie de la dysenterie montre que presque tous les auteurs ont décrit un agent différent dans cette maladie. Il n'est pas encore démontré qu'il y ait trois espèces de dysenteries, distinctes par leur étiologie, comme le pensent Wesener, Kruse et Pasquale. Quelques auteurs comme Chantemesse et Widal, Kruse, Pasquale, Arnauld et Celli ont isolé dans la dysenterie un bacille se rapprochant soit du colibacille, soit du microbe de la fièvre typhoïde. Jusqu'à présent aucune preuve expérimentale de la spécificité de ces agents ne pouvait être donnée, puisqu'on ne peut reproduire la dysenterie chez les animaux, même en leur injectant dans le gros intestin des déjections dysenteriques. K. Shiga a fait porter ses recherches sur 34 cas de dysenterie. Dans tous les cas il a pu isoler des fèces un bacille spécial, présentant de grandes analogies avec le colibacille. Il l'a retrouvé dans deux autopsies dans l'épaisseur des tuniques de l'intestin, ainsi que dans les ganglions mésentériques. Ce bacille se développe particulièrement bien sur agar alcalinisé.

Les caractères qui le différencient du colibacille sont les suivants : il ne produit pas la réaction de l'indol, ne dégage pas de gaz dans l'agar glucosé et ne coagule pas le lait.

Ce bacille, qui n'a jamais fait défaut dans les cas de dysenterie étudiés par l'auteur, n'a pu être retrouvé dans les selles normales, pas plus que dans les excreta de malades atteints de fièvre typhoïde, de béri-béri ou de tuberculose intestinale.

Le point très intéressant du travail de K. Shiga est celui qui a trait à la séro-réaction obtenue avec ce bacille dysenterique. La réaction a été positive chaque fois que le bacille s'est trouvé en contact avec du sérum de malades atteints de dysenterie. Au contraire l'agglutination ne s'est jamais produite avec le sérum de sujets sains ou de malades atteints de diarrhée banale, de fièvre typhoïde ou de béri-béri.

Les résultats ont été également négatifs avec le sérum de différents animaux sains ou immunisés contre la fièvre typhoïde, le choléra, le tétanos, la diphthérie ou la tuberculose.

D'autre part le sérum des dysentériques n'agglutine ni le bacille

typhique, ni le colibacille. L'agglutination s'est cependant produite avec le sérum des dysentériques ajouté à des colonies de certaines variétés de bacilles coliformes trouvées à titre exceptionnels dans des déjections dysentériques; mais l'agglutination était aussi marquée avec du sérum humain normal.

Les inoculations du bacille dysentérique aux animaux de laboratoire, ont montré qu'il était pathogène, sans qu'il ait produit des troubles franchement identiques à ceux provoqués par la dysenterie chez l'homme. Cependant un cobaye, inoculé dans la cavité péritonéale, présentait des extravasations sanguines dans l'intestin.

Les tentatives d'immunisation faites avec ce bacille n'ont pas encore été poussées bien loin. Chez un cobaye, inoculé avec une petite quantité de bacilles de la dysenterie exposés pendant 20 minutes à la température de 60°, on observait que le sang avait acquis des propriétés agglutinantes vis-à-vis de ce bacille. L'auteur, en s'inoculant lui-même, a donné à son sang un pouvoir agglutinant analogue. Il espère arriver ainsi à immuniser des animaux et à pouvoir faire de la sérothérapie contre la dysenterie avec leur sang.

H. B.

Recherches bactériologiques dans la coqueluche, par Otto Zusch (*Centralb. f. Bakter.*, XXIV, n° 20, p. 721 et n° 21, p. 769, 1898).

L'auteur rappelle d'abord les différentes opinions qui ont été soutenues à propos de l'agent infectieux de la coqueluche. Girtanner et Rosenstein l'ont rapproché du miasme de la malaria. Janssen, Deichler, Kurloff, Behla, l'ont décrit comme un protozoaire. Letzerich, Tschamer, Burger, Afanassieff, Ritter, Cohn et Neumann ont isolé dans la coqueluche des bactéries différentes, reproduisant expérimentalement des symptômes plus ou moins analogues à ceux de la maladie. Les recherches de Czaplewski-Hensel et de Henri Koplik ont montré qu'il existait dans les produits d'expectoration de la coqueluche des microbes, dont la signification semble avoir une grande importance. Les recherches de l'auteur, qui ont porté sur 25 cas de coqueluche, l'ont conduit à des résultats très analogues à ceux obtenus par ces derniers auteurs. C'est dans les cas de coqueluche non compliquée que les mucosités expectorées se prêtent le mieux aux recherches. Les frottis de lamelles sont faits avec ces mucosités après qu'elles ont séjourné 1/2 heure à 1 heure dans de l'eau distillée. On les colore au moyen d'une solution de fuchsine, ou de fuchsine phéniquée, ou encore de bleu de Löffler. On voit dans ces préparations de petits bacilles courts, ovalaires, placés deux par deux et ayant l'aspect des bacilles de l'influenza, bien qu'ils soient un peu plus longs et plus épais; ils sont extra ou intra-cellulaires. Dans aucun cas ils n'ont fait défaut, le plus

souvent ils étaient très abondants, parfois ils étaient rares. Ils restent peu ou pas du tout colorés par la méthode de Gram.

Pour obtenir des cultures pures on lave les mucosités à plusieurs reprises dans l'eau distillée, suivant le procédé de Kitasato. On emploiera de préférence au sérum de Löffler le milieu de culture suivant : 500 grammes de sérosité d'anasarque additionnée de 1 1/4 p. 100 d'agar, de 1 p. 100 de peptone, 1/2 p. 100 de chlorure de sodium, de 6 p. 100 de glycérine; on neutralise avec 1/10 p. 100 de lessive de soude normale et on alcalinise avec 1 p. 100 de solution normale de soude. Les colonies sont bien apparentes sur ce milieu après séjour à l'étuve de 24 à 36 heures. D'ailleurs ces microbes poussent bien sur les milieux de culture ordinaires, sauf sur la pomme de terre.

En employant la méthode de séro-réaction découverte par Widal et en ajoutant à des cultures de ces bacilles du sang de sujets atteints de coqueluche on n'obtient pas d'agglutination. D'autre part les inoculations de ces bacilles aux animaux n'ont donné que des résultats négatifs. On ne peut donc affirmer la valeur spécifique de ce microbe.

H. B.

Étude de l'hyperleucocytose et de l'hypoleucocytose dans l'infection expérimentale par le pneumocoque, par A. Motta Cocco (*Centralb. f. Bakter.*, XXIV, n° 13, p. 473, 1898).

Kikodsé et Ouskoff, Nägeli, Bellinger, Jaksch, etc., s'accordent à dire que les cas de pneumonie ne s'accompagnant pas d'hyperleucocytose sont les plus graves. Par contre, Limbeck, Pick, Maragliano, Tschistovitsch et Pichler ont prétendu que des pneumonies mortelles pouvaient s'accompagner d'une leucocytose marquée.

L'accord n'est pas davantage établi sur la constatation et la signification des différentes formes de leucocytes rencontrés dans l'hyperleucocytose de la pneumonie. Bezançon, Jacob et Goldscheider, Morse, Kühnau, Engel, etc., ont prétendu qu'on rencontrait surtout des polynucléaires, tandis que d'autres auteurs, comme Botkin et Pane, ont signalé une augmentation du nombre des lymphocytes.

L'auteur a essayé de fixer expérimentalement ces différents points en infectant des lapins avec des pneumocoques, et en étudiant leur sang. Il a obtenu les résultats suivants :

L'inoculation de cultures atténuées produit une leucocytose très marquée, formée principalement de gros leucocytes mononucléaires, d'un petit nombre de polynucléaires et de peu de lymphocytes.

Si cette inoculation de cultures atténuées produit une infection, au stade d'hyperleucocytose succède une hypoleucocytose avec altération

des noyaux et destruction cellulaire des mononucléaires à type médullaire.

Si les cultures sont virulentes, l'inoculation n'est pas suivie d'hyperleucocytose, à moins qu'il ne s'agisse d'animaux réfractaires ou déjà immunisés ; dans ce dernier cas il se produit une hyperleucocytose modérée avec proportion égale de mononucléaires à type médullaire et de polynucléaires.

Le nombre des pneumocoques dans le sang et leur virulence est en rapport inverse avec le nombre et les modifications des leucocytes. Ce fait semble démontrer que la destruction de certains éléments leucocytaires met en liberté des substances possédant des propriétés bactéricides.

Dans les cas de leucocytose bien nette, on constate dans la moelle osseuse une production très abondante de grandes cellules qui ont tous les caractères des grands leucocytes mononucléaires qu'on observe dans le sang.

H. B.

Le Gérant : G. Masson.

11e Année. Mai 1899. N° 3.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

RECHERCHES SUR LA FLORE BACTÉRIENNE DU POUMON DE L'HOMME ET DES ANIMAUX

Par M. le Dr **Lucien BECO**,
Assistant à l'Université de Liège.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE ET DE LA CLINIQUE DE M. LE PROFESSEUR MASIUS)

Si l'on consulte sur cette question les traités classiques de bactériologie, ils renvoient tous au travail publié par Von Besser[1] en 1889.

C'est en effet la première étude systématique traitant de la flore bactérienne du poumon normal de l'homme.

Cependant, antérieurement déjà, Weichselbaum[2] examinant, aussitôt que possible après la mort, des poumons sains, n'y avait trouvé aucun micro-organisme.

Les résultats du travail de von Besser ne peuvent être acceptés que pour ce qui concerne la bactériologie du mucus nasal.

Les autres recherches n'ont porté que sur le mucus laryngien et bronchique; elles ont été peu nombreuses et le

1. Ueber die Bakterien der normalen Luftwegen (*Ziegler's Beiträge*, 1889, p. 331-372).
2. *Ueber die Aetiologie der acuten Lungen und Rippenfellentzündung*, 1886, nach Dürck, S. 419.

matériel d'ensemencement était suspect. Le mucus du larynx a été ensemencé 5 fois; celui des bronches 7 fois, et, dans tous les cas, l'appareil respiratoire était malade, soit qu'il y eût tuberculose pulmonaire, soit qu'il y eût une bronchite plus ou moins intense. Ce travail ne nous renseigne donc en aucune manière sur la bactériologie du poumon sain.

Il en est de même des études de Pansini[1], qui n'ont trait qu'à l'analyse des produits d'expectoration.

Dans le domaine expérimental, tandis que Wargunin[2] trouvait, dans les voies aériennes d'animaux sains (lapins, veaux, moutons, freux), la trachée et les grosses bronches remplies de microbes divers, Hildebrandt[3], dans ses recherches fondamentales, démontrait que, chez les lapins, les bactéries, en suspension dans l'air inspiré, sont retenues dans les cavités nasales et bucco-pharyngées. Généralisant ces résultats, il avait admis que les voies respiratoires inférieures, depuis la bifurcation bronchique jusqu'aux alvéoles, sont normalement stériles.

Dans la thèse de Polguère[4], on trouve un chapitre consacré à l'étude des micro-organismes dans le poumon sain. Les cultures du poumon d'une série d'animaux (5 cobayes, 6 lapins, 2 poulets, 2 pigeons) sont restées stériles. Chez l'homme, les recherches de Polguère ont été faites sur le vivant et sur le cadavre.

Cinq fois, il a examiné le suc pulmonaire obtenu par une ponction capillaire, — il s'agissait de personnes saines ou atteintes d'une affection d'un organe éloigné; — quatre fois, les ensemencements n'ont rien donné; dans un cas, deux microbes ont poussé, un coccus non liquéfiant et un coccus pathogène que l'auteur appelle pneumocoque, à tort sans doute, puisqu'il se développe dans la gélatine nutritive à la température ordinaire. En outre Polguère a fait l'examen

1. Bakteriologische Studium über der Auswurf (*Virchow's Archiv*, Bd 122, S. 414-483.

2. Wargunin, Ueber Mikroorganismen in der Lungenwegen gesunder Thiere (*Wratsch*, 1887); Ref. im *Baumgarten Jahr.*, 1888, p. 462.

3. Hildebrandt, Untersuchungen über der Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge, aus *Ziegler's Beiträge*, 1888, p. 143; Auf. Refer. *Baumg. Jahr.*, 1888, p. 573.

4. Polguère, Des infections secondaires (thèse de Paris, 1888).

du sac pulmonaire prélevé, 24 heures après la mort, sur le cadavre de 5 individus décédés subitement ou rapidement après un grand traumatisme.

Les ensemencements ont été stériles dans un cas. Dans les autres, ils ont décelé la présence de 3 saprophytes à caractères indéterminés et d'un pyogène, le staphylocoque doré.

Cinq ans plus tard, P. Claisse[1] dans sa thèse sur les infections bronchiques, écrivait les lignes suivantes :

« A l'état normal, les alvéoles pulmonaires ne contiennent « pas de microbes d'après les recherches de Straus, de Pol- « guère. Van Besser a trouvé des espèces microbiennes dans « les premières voies aériennes.

« J'ai examiné des bronches d'enfants morts sans déter- « mination pulmonaire et les ensemencements m'ont prouvé « en effet qu'il existe des microbes dans les premières rami- « fications, mais peu nombreux.

« Ils sont encore moins nombreux dans les fines bronches. « Plusieurs fois, les milieux de culture sont restés stériles. « En somme, si l'arbre bronchique n'est pas stérile, du « moins sa flore paraît-elle très pauvre, surtout quand on la « compare à celle des premières voies aériennes, bouche, « fosses nasales, pharynx. »

Ce passage exprime nettement l'opinion presque universellement admise jusqu'à la publication d'un mémoire tout récent de Dürck[2]. Dans ce mémoire, consacré à l'étude de l'étiologie et de l'histologie de la pneumonie chez les enfants, Dürck est indirectement arrivé à des conclusions tout à fait opposées.

En faisant l'examen bactériologique du poumon d'un grand nombre d'enfants morts de pneumonie primitive ou secondaire, il a rencontré un mélange de bactéries très diverses parmi lesquelles prédomine toutefois le pneumocoque de Talamon-Fränkel. Il en a conclu que la pneumonie peut relever d'agents pathogènes variés, rarement isolés, le plus

1. P. Claisse, Les infections bronchiques (thèse de Paris, 1893, p. 47 et 48)
2. Dürck, Studium über die Aetiologie und Histologie der Pneumonie im Kindesalter und der Pneumonie im Allgemeinen (*Deutsche Archiv für klinische Medicin*, Bd 58, p. 368-445).

souvent associés, ceux-ci n'étant pas d'ailleurs une cause suffisante, par elle-même, pour déterminer le processus phlegmasique.

Car en examinant, d'autre part, les poumons sains provenant d'enfants ayant succombé à des affections diverses, surtout à des gastro-entérites, Dürck y décelait l'existence du même mélange bactérien.

A vrai dire, ainsi qu'il le reconnaît lui-même[1], on peut objecter à ces faits : 1° qu'on ne peut exclure avec certitude, dans tous ces cas, l'existence éventuelle d'une pneumonie terminée avant l'entrée à l'hôpital et n'ayant laissé aucun résidu anatomique; 2° que, dans un certain nombre de cas, les bactéries peuvent avoir été amenées par la voie circulatoire, ou bien 3° être descendues dans les poumons au cours de l'affection primitive. Aussi, ajoute-t-il, l'étude de la flore bactérienne du poumon devrait-elle être basée sur l'examen d'organes sains provenant d'individus non malades, succombant, par exemple, très rapidement à la suite d'un traumatisme.

Aussi, ne disposant pas du matériel suffisant, Dürck s'est adressé pour résoudre cette question du « Keiminhalt » des voies respiratoires normales, à l'étude du poumon des animaux domestiques sacrifiés à l'abattoir : dix porcs, deux chevaux, deux bœufs, un veau. Une seule fois (cheval), les cultures ont été stériles. Dans tous les autres cas, elles ont mis en évidence la présence de bactéries pathogènes (pneumocoque, pneumobacille, streptocoque, staphylocoques, sarcines, bacterium coli), quelquefois en telle abondance que, étant donnée la quantité infime des matériaux ensemencés, on peut admettre leur existence, en nombre très considérable (reichlicher), dans les poumons sains.

Aussi les conclusions de Dürck sont-elles formelles. Nous les transcrivons : « 7) Die Lungen frisch getödteter Haus-
« thiere (Schwein, Pferd, Rind) enthalten gleichfalls Keimes,
« unter denen sich pathogene Arten befinden (Pneumobacil-
« len Friedländer, Staphylococcus pyogenes, Streptococcus
« pyogenes, Diplococcus pneumoniae).

1. *Loco citato*, p. 427.

« 8) Es ist daher mit Sicherheit anzunehmen, dass auch « die normale Lunge des gesunden Menschen stets ein zu « verschiedenen Zeiten verschieden zusammengesetzter Bak- « teriengemisch enthält. »

Klipstein[1] a repris la question en se basant sur des expériences de laboratoire portant sur des animaux normaux (lapin, cobayes, souris) qu'il tuait brusquement et dont il ensemençait des fragments prélevés en différents points de l'arbre respiratoire. Tous ces ensemencements sont restés stériles.

Dans une autre série d'expériences, par des moyens variés et d'ailleurs très ingénieux, Klipstein a déterminé des processus inflammatoires variés absolument aseptiques (conjonctivite, rhinite, trachéite, bronchite, broncho-pneumonie).

Il en conclut qu'à l'état normal, l'appareil respiratoire ne renferme pas de microbes chez les animaux et qu'il doit en être de même chez l'homme.

Ainsi que nous le verrons au cours des recherches que nous allons relater, cette conclusion ne peut être acceptée; tout au moins, on ne peut lui donner une portée aussi générale.

On nous permettra, avant d'exposer les résultats de nos recherches, d'insister brièvement sur l'importance des questions qui en ont fait l'objet.

Lorsque le pathologiste étudie l'étiologie et la genèse d'une infection, il utilise surtout les documents qu'il recueille à l'autopsie. C'est par l'examen bactériologique et histologique du sang et des viscères, mis en regard de l'observation clinique, qu'il se forme une opinion sur la maladie et les causes de la mort. Dans ces dernières années, on a démontré que, dans l'appréciation du résultat des ensemencements faits à l'autopsie, interviennent des causes d'erreur dont on doit tenir compte. Ces causes d'erreur proviennent de ce que, dans un grand nombre d'affections, aussi

1. Klipstein, Rapports entre les bactéries et les affections de l'appareil respiratoire (*Zeitschrift für klinische Medicin*, 1898, Bd XXXIV, n°s 3-4; C. R. *Presse médicale*, 25 juin 1898.

bien dans le domaine clinique que dans le domaine expérimental, on observe, à titre d'épiphénomène, un envahissement agonique de l'organisme par les microbes de l'intestin (Wurtz et Herman[1], Beco[2]).

Ne se passe-t-il rien d'analogue du côté des voies respiratoires? C'est-à-dire, les microbes qui peuplent éventuellement le poumon dans une affection parasitaire déterminée ne peuvent-ils, pendant l'agonie ou après la mort, envahir, par la voie sanguine ou par continuité, les viscères voisins? N'est-ce pas là peut-être le point de départ d'une putréfaction cadavérique rapide?

D'autre part, si l'on veut se rendre compte de l'existence d'*une infection localisée dans le poumon*, ne doit-on pas savoir si le poumon sain est stérile dans l'état de santé, et s'il ne s'infecte pas nécessairement dans les derniers temps de la vie ou après sa cessation, par le fait d'une prompte extension de la flore bactérienne qui peuple les voies aériennes et digestives supérieures avec lesquelles il est en large communication?

RECHERCHES SUR LA BACTÉRIOLOGIE DU POUMON NORMAL CHEZ LES ANIMAUX

Les résultats contradictoires auxquels sont arrivés les auteurs dont nous venons d'exposer les travaux, et, d'autre part, les faits surprenants signalés par Dürck appelaient, de notre part, des recherches de contrôle. Elles ont porté sur les animaux de laboratoire et sur les animaux domestiques sacrifiés à l'abattoir.

Lorsque cela nous a été possible, c'est-à-dire lorsque l'arbre respiratoire entier était à notre disposition, nous avons ensemencé non seulement le tissu pulmonaire, mais encore le mucus recueilli à la face interne de la trachée ou des bronches.

Technique générale. — 1° La surface du poumon est cau-

1. WURTZ et HERMAN, *Archives de médecine expérimentale*, 1891.
2. BECO, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, p. 199.

térisée largement avec un couteau rougi dans la flamme ; à travers l'eschare ainsi produite, un scalpel rougi, puis refroidi, est enfoncé crucialement. Dans les lèvres de cette incision, on introduit un fort fil de platine, stérilisé et recourbé en crochet, avec lequel on arrache un morceau de l'organe. Ce fragment et le suc qui imprègne l'œsel sont ensemencés dans des tubes de bouillon de veau peptonisé salé et, en stries, à la surface de tubes de gélose nutritive en nombre suffisant pour que les colonies soient éventuellement espacées.

2° D'autre part, à l'aide de pinces et de ciseaux flambés, nous excisons trois ou quatre petits morceaux de parenchyme pulmonaire. Ce tissu est ensuite porté dans une boîte de Pétri stérile où on le dilacère, dans du bouillon neuf, à l'aide de baguettes de verre flambées. Cette émulsion est ensemencée en bouillon et en tubes de gélose. De plus, on en injecte 1 cm. cube sous la peau du dos d'une souris blanche pour la recherche du pneumocoque.

3° Dans presque tous les cas, nous avons recherché les anaérobies en portant la semence dans la profondeur d'un tube de gélose lactosée à 8 p. 100, préalablement liquéfiée. La gélose était refroidie brusquement, et on versait, à sa surface, une certaine quantité de gélose neuve, afin d'éloigner le contact de l'air. C'est, en somme, la méthode de Liborius dont les résultats nous ont paru excellents. Elle est aussi simple que possible. De plus, elle permet de cultiver à la température de l'étuve, ce qui constitue un immense avantage sur la méthode des cultures en plaques sous un courant d'hydrogène, procédé auquel nous avons eu recours quelquefois. Lorsqu'on veut isoler les colonies et les repiquer, il suffit de couper le tube avec un diamant et de débiter la gélose en tranches minces.

4° Lorsque nous avons étudié la bactériologie du poumon humain, nous avons fréquemment recherché la présence du bacille tuberculeux en inoculant l'émulsion pulmonaire sous la peau d'un cobaye.

I. — ANIMAUX DE LABORATOIRE

A) Cinq souris blanches sont tuées en quelques secondes par le chloroforme.

Cultures poumons aérobies, anaérobies (méthode Liborius).
Sans aucune exception, tous les tubes sont stériles.

B) *Cobayes.*

15 septembre 1897. On prend trois cobayes.

N° 1. — Poids : 650 grammes, tué en quelques secondes par le chloroforme.
N° 2. — Poids : 710 grammes, tué en quelques secondes par le chloroforme.
N° 3. — Poids : 680 grammes, tué en quelques secondes par le chloroforme.

Autopsie immédiate.
Cultures.

N° 1. — Trachée, 1 colonie staphyl. (poumons stériles).
N° 2. — Trachée, poumons stériles.
N° 3. — Trachée, poumons stériles.

16 septembre. Trois nouveaux cobayes.

N° 4. — 720 grammes, tué par le chloroforme.
N° 5. — 705 grammes, tué par le chloroforme.
N° 6. — 800 grammes, tué par le chloroforme.

Autopsie immédiate.
Cultures.

N° 4. — Trachée, poumons stériles.
N° 5. — Trachée, poumons stériles.
N° 6. — Trachée, poumons stériles.

C. *Lapins.* — Nous avons fait un grand nombre de fois des cultures de la trachée et des poumons de lapins normaux; ces expériences sont relatées dans les chapitres suivants. Elles nous ont permis de conclure, contrairement à l'opinion de Labour[1], à la stérilité des voies respiratoires inférieures du lapin normal.

D) *Chats.*

27 septembre. Trois chats.

N° 1. — 630 grammes, tué par le chloroforme en 2 minutes.

1. LABOUR, Recherches expérimentales sur les poumons des lapins (anatomie pathologique, bactériologie), thèse de Paris, 1897 (C. R. *Presse médicale*, p. 75, 1897).

N° 2. — 680 grammes, tué par le chloroforme en 2 minutes.
N° 3. — 710 grammes, tué par le chloroforme en 2 minutes.
Autopsie immédiate.
Cultures :
N° 1. — Trachée, poumons stériles.
N° 2. — Trachée, poumons stériles.
N° 3. — Trachée, poumon droit stériles.
Poumon gauche. *Bouillon*, trouble uniforme. Une goutte sur lamelle montre un petit diplocoque lancéolé. — *Gélose*. Culture pure et abondante en fines gouttelettes de rosée. Ces colonies sont constituées par un diplocoque semblable à celui que nous avons trouvé dans le bouillon.

On inocule 1 cm. cube du bouillon sous la peau du dos d'une souris blanche. Cette souris n'a pas été malade. Deux jours après, la culture, aussi bien en bouillon qu'en gélose, était morte, car nous n'avons pu la réensemencer dans aucun milieu.

Nous avons bien là l'ensemble des caractères du pneumocoque de Talamon-Fränkel; seulement ce pneumocoque était dépourvu de toute virulence,

E) *Chiens.*

5 juillet 1897. Chien mâle, 5200 grammes, tué en 4 minutes par le chloroforme.
Autopsie immédiate : les poumons sont parfaitement sains.
Cultures :
a) Culture directe, c'est-à-dire ensemencement d'un fragment de parenchyme arraché avec le crochet de platine : bouillon, gélose, tube suivant la méthode Liborius stériles.
b) Culture de l'émulsion : gélose, bouillon stériles.

Une souris qui a reçu 1 cm. cube de cette émulsion, sous la peau du dos, n'a pas été malade.

11 octobre. Chien mâle, 4 kil., tué en 8 minutes par le chloroforme.
Autopsie immédiate : les poumons sont normaux.
Cultures :
a) Poumons : 1° culture directe. Bouillon, gélose, tube Liborius stériles.
2° émulsion. Bouillon, gélose, tube Liborius stériles.
Souris reste bien portante.
b) Trachée (partie inférieure). Bouillon, gélose stériles.

En somme, l'examen bactériologique du poumon et de la trachée des animaux de laboratoire (5 souris, 6 cobayes, 3 chats, 2 chiens, en plus un nombre très considérable de lapins dont nous relaterons l'étude plus loin) nous a montré

que ces organes étaient stériles, dans la très grande majorité des cas. Chez un cobaye, l'ensemencement du mucus trachéal a fourni une seule colonie d'un microbe saprophyte des plus répandus (staphylococcus albus non liquefaciens); cela n'a aucune importance.

Mais un fait remarquable nous est fourni par le chat n° 3, dont le poumon gauche, parfaitement sain d'ailleurs, recélait en abondance le pneumocoque de Fränkel dépourvu de toute virulence.

Conclusions. — I. Conformément à l'ancienne opinion de Hildebrandt, les voies respiratoires des animaux de laboratoire, depuis la partie moyenne de la trachée jusqu'aux alvéoles, sont presque toujours stériles.

II. Cependant, on peut exceptionnellement trouver en abondance, dans le poumon sain d'un de ces animaux (chat), un parasite qui présente les caractères du pneumocoque de Talamon-Fränkel, ce pneumocoque dépourvu de virulence n'étant associé à aucune autre bactérie.

II. — ANIMAUX DOMESTIQUES

Le matériel a été recueilli à l'abattoir. Les animaux étaient sacrifiés par les procédés usuels, c'est-à-dire par la section de la gorge, la bête ayant été préalablement assommée. Dans cette opération, il peut se faire que du sang ou des matières, refluant par l'œsophage, soient entraînés, par les dernières inspirations, jusque dans les fines ramifications des voies aériennes. Il peut y avoir là une source d'erreur dont il importerait de tenir compte. Cependant, comme on le verra, cette éventualité ne doit pas se réaliser fréquemment. Comme nous n'avions pas à notre disposition la trachée des animaux, notre examen a porté uniquement sur le poumon. Nous avons suivi la technique décrite à la page 322.

Nous avons ainsi opéré dans des conditions identiques à celles dans lesquelles Dürck s'est placé.

30 septembre. I. Cheval jeune. Poumon parfaitement sain d'aspect. *Cultures :*

a) Culture directe. Gélose, bouillon, tubes Liborius stériles.

b) Émulsion. Bouillon, trouble uniforme; gélose, très fines colonies (diplocoque coloré par le Gram).

Une souris qui reçoit 1 cm. cube de l'émulsion meurt en 4 jours. La rate est grosse, le sang du cœur montre d'abondants diplocoques encapsulés; la culture de ce sang en bouillon et en gélose donne le pneumocoque pur.

II. GÉNISSE. Poumons sains.

Cultures :

a) Cultures directes. Bouillon, gélose stériles.

b) Émulsion. Bouillon, gélose, tube stériles.

Souris vivante.

5 *octobre*. III. VIEUX CHEVAL. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose stériles.

b) Émulsion. Tube stérile. — Bouillon trouble sale. — Gélose : 7 colonies sarcina aurantiaca; 1 colonie staphyl. alb. non liquefaciens.

Souris meurt en 12 heures d'intoxication, les viscères et le sang sont stériles.

Nous ne trouvons ici aucun microbe pathogène; la sarcine orangée et le staphylocoque sont des saprophytes extrêmement répandus dans l'air atmosphérique.

IV. JEUNE CHEVAL. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Liborius stériles.

b) Émulsion. Bouillon trouble sale uniforme. — Gélose : 4 colonies sarcina aurantiaca; 3 colonies formées par un petit coccus dépourvu d'action pathogène; la colonie est très petite, elle repousse en gélatine.

Souris vivante.

V. COCHON. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose stériles.

b) Émulsion. Bouillon, gélose, tube stériles.

Souris morte en 3 jours d'intoxication, le sang et les viscères sont stériles.

VI. MOUTON. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, trouble sale. — Gélose, 2 col. sarcina aurantiaca; 2 col. staph. alb. non liquef. — Tube Liborius stérile.

b) Émulsion. Bouillon, gélose : staphylococcus albus non liquefaciens.

Souris vivante.

Dans cette série de cultures, faites le même jour, on remarquera que nous ne trouvons aucun organisme pathogène. Les bactéries qui ont poussé sur nos milieux appartiennent aux espèces saprophytiques les plus répandues, et il nous paraît impossible d'exclure avec certitude l'hypothèse d'une contamination accidentelle possible, soit du matériel d'ensemencement, soit des objets qui ont servi à sa préparation.

12 Octobre. VII. VEAU. Poumons sains.
Cultures :
a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Liborius stériles.
b) Émulsion. Bouillon, gélose stériles.
Souris vivante.

VIII. CHEVAL. Poumons sains.
Cultures :
a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube stériles.
b) Émulsion. Bouillon, gélose stériles.
Souris n'a pas été malade.

IX. MOUTON. Poumons sains.
Cultures :
a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.
b) Émulsion. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.
Souris vivante.

X. COCHON. Poumons sains.
Cultures :
a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.
b) Émulsion. Bouillon, gélose stériles.
Souris (1 cm. cube) vivante.

XI. VACHE. Poumons sains.
Cultures :
a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.
b) Émulsion. Gélose stérile. — Bouillon, trouble uniforme; petit diplocoque coloré par le Gram.

Souris (1 cm. cube) meurt en 4 jours; à l'autopsie, œdème sanguinolent du point d'inoculation, rate volumineuse; dans le sang du cœur étalé sur lamelles, on voit de nombreux diplocoques encapsulés. Le sang ensemencé en bouillon et gélose donne une culture pure de pneumocoques.

Le bouillon troublé, dans lequel l'émulsion avait été ensemencée, inoculé à une souris, la tue en 36 heures, par septicémie pneumococcique.

Dans la série précédente, aucun saprophyte ne pousse dans nos cultures.

Dans le poumon sain d'une vache, nous trouvons, à l'état de pureté, un pneumocoque de faible virulence.

15 Octobre. XII. CHEVAL. Poumons sains,

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.

b) Émulsion. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.

Souris (1 cm. cube) n'a pas été malade.

XIII. BŒUF. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.

b) Émulsion. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.

Souris vivante.

XIV. VEAU. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libor. stériles.

b) Émulsion. Bouillon, trouble, verdâtre. — Gélose, 1 colonie de B. fluorescens non liquefaciens.

Souris (1 cm. cube) reste vivante.

XV. COCHON. Poumons sains.

Cultures :

a) Culture directe. Bouillon, gélose, tube Libôr. stériles.

b) Émulsion. Bouillon, trouble uniforme. — Gélose, 3 colonies staphyl. albus non liquef.

Souris (1 cm. cube) n'a pas été malade.

Dans les deux analyses précédentes (XIV et XV), l'hypothèse d'une contamination opératoire est d'autant plus vraisemblable que les saprophytes, en nombre infini, n'ont poussé que dans les tubes où était ensemencée l'émulsion, tandis que les cultures, obtenues directement, ont été toutes stériles.

Nous relatons, pour finir, l'analyse bactériologique de deux poumons de moutons, poumons manifestement malades. Bien que le tissu pulmonaire fût aéré et nullement congestionné, les fines bronches étaient dilatées et remplies d'un liquide muco-purulent.

XVI. MOUTON.

Cultures directes :

Bouillon, trouble au bout de 24 heures; odeur fécaloïde; bacterium coli. — Gélose. Mélange de bacterium coli et de proteus vulgaris. — Anaérobie, colonies nombreuses de bacterium coli.

Souris meurt en 12 heures, le sang et les viscères ensemencés restent stériles.

XVII. Mouton.

Cultures directes :

Bouillon, gélose, tube Libor. (culture pure et abondante de bacterium coli).

Souris a été malade 2 jours, puis s'est remise.

Le bacterium coli et le proteus comptent, on le sait, parmi les hôtes habituels de l'intestin. Sont-ils partis de là pour infecter secondairement les voies bronchiques? Cela paraît en tout cas possible, si l'on songe à la grande fréquence de ces infections d'origine intestinale (Beco[1]). Quoi qu'il en soit, le fait de la bronchite concomitante exclut ces deux dernières analyses de notre statistique.

En résumant les données qu'elle nous a fournies, nous voyons que sur quinze poumons sains appartenant à des espèces domestiques variées, huit se sont montrés complètement stériles.

L'ensemencement de cinq autres a fait pousser, en petit nombre, dans les milieux, les microbes saprophytes vulgaires dépourvus de toute activité pathogène. Dans deux cas, il a paru évident que le développement de ces rares saprophytes était le fait d'une contamination accidentelle, dans les trois autres cas, cette hypothèse est des plus admissibles.

Enfin, chez un cheval et une vache, le tissu pulmonaire, d'aspect tout à fait normal, recélait le pneumocoque de Fränkel doué d'une virulence affaiblie.

En sorte que nous nous croyons autorisé à émettre les propositions suivantes :

1° *Le poumon sain des animaux domestiques en état de santé est stérile dans la grande majorité des cas.*

2° *Quelquefois il renferme, sans association aucune, le pneumocoque de Fränkel, doué d'une faible virulence.*

RECHERCHES SUR L'ENVAHISSEMENT « POST MORTEM » DES VOIES RESPIRATOIRES PAR LES MICROBES DE LA PUTRÉFACTION

Nous n'avons pas l'intention — ce serait d'ailleurs nous écarter de notre sujet — d'envisager cette question dans ses

1. Beco, La perméabilité de la paroi intestinale vis-à-vis des microbes de l'intestin (*Archives de medecine expérimentale*, janvier 1897)

rapports avec l'hygiène et la médecine légale. Le point qui nous intéresse, c'est de savoir dans quelle mesure les microbes qui peuplent les cavités naturelles, peuvent envahir, dans le délai qui sépare habituellement la mort de l'autopsie, les organes profonds des cadavres.

Que ces bactéries, parmi lesquelles on trouve des pathogènes facultatifs, se rencontrent fréquemment, à ce moment, dans le sang ou les viscères nobles, c'est ce que les recherches de Wurtz et Herman[1] ont établi. Dans l'opinion commune, autrefois, cet envahissement, dont le point de départ intestinal n'est guère contesté, commençait après la mort. Nous avons démontré[2] qu'il n'en était rien.

En fait, chez le grand nombre des malades qui meurent lentement, après une agonie plus ou moins longue, il se fait, *ante mortem*, un envahissement du sang et des organes qu'il dessert par les microbes de l'intestin. Ces microbes peuvent alors se multiplier dans les viscères, et la flore, de variée qu'elle pouvait être au début, tend à s'unifier au profit d'un saprogène par excellence, le bacterium coli !

Nous avons expérimentalement établi que, si les tissus profonds sont stériles au moment de la mort, ils le restent extrêmement longtemps lorsque le cadavre n'est pas conservé à une température élevée. En somme, dans les conditions où se trouvent les salles de morts, pendant la plus grande partie de l'année, l'envahissement cadavérique ne se ferait pas avant l'autopsie.

Les choses se passent-elles de même pour le poumon?

Celui-ci n'est pas, à proprement parler, un viscère fermé. Il est en large communication avec les cavités nasales et buccopharyngées où pullulent des espèces microbiennes variées et on peut concevoir qu'une fois la résistance de l'organisme éteinte, cette flore descende avec rapidité jusqu'aux ultimes ramifications de l'appareil respiratoire.

S'il en était ainsi, l'examen bactériologique du poumon à l'autopsie serait dénué de toute valeur et ne pourrait, en

1. Wurtz et Herman, *loco citato*.
2. Beco, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.

aucun cas, nous renseigner sur son état de stérilité ou d'infection pendant la vie.

D'anciennes expériences, rapportées dans le travail de Van Besser, portant sur la rapide diffusion des matières colorantes introduites dans la bouche des cadavres, avaient pu faire croire à la prompte uniformisation de la flore des voies aériennes.

Mais il est *a priori* évident qu'aucune assimilation n'est possible entre la diffusion d'une matière colorante et la propagation des microbes qui n'est au fond qu'une multiplication de proche en proche, dans un milieu nutritif approprié. Il est vrai que l'on pourrait encore imaginer une pénétration *post mortem* de la salive ou des sécrétions nasales jusque dans les petites bronches.

Aussi, dans l'espèce, la conviction doit-elle être basée sur des expériences directes qui sont d'ailleurs d'une élémentaire simplicité.

Or, dans la littérature, nous n'avons trouvé, sur ce point précis, que les expériences anciennes de Trombetta[1]. Leurs résultats, examinés de près, sont assez contradictoires et la conclusion qui s'en dégage est trop peu nette pour que nous puissions nous en contenter.

Nous transcrivons notamment ce qu'il dit de l'envahissement du poumon : « Manchmal kann man auch zuerst in « der Lunge das Vorhandensein von Mikroorganismen con- « statiren. Es ist also wahrscheinlich, dass diese sich in der- « selben schon wahrend des Lebens einfanden » (p. 668).

Dans le chapitre précédent, on a vu que nos recherches nous ont conduit à admettre la stérilité des voies respiratoires normales. C'est pourquoi il nous a paru nécessaire d'étudier la question à nouveau.

20 octobre 1896. On tue brusquement, par déchirure du bulbe, 6 lapins sains. Les deux premiers sont autopsiés immédiatement; les quatre autres sont conservés dans une pièce dont la température oscille entre 10° et 15°.

1. TROMBETTA, Die Fäulnissbakterien und die Organen und das Blut ganz gesund getödteter Thiere (*Centralblatt f. Bakteriologie*, 1891, p. 663-669).

Lapin I. 540 grammes.

Cultures :

Trachée, poumons, sang cœur droit, sang cœur gauche, foie, rate : bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Lapin II. 700 grammes. Autopsie immédiate.

Cultures :

Trachée, poumons, sang du cœur, foie, rate, reins : bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Lapin III. 600 grammes. Autopsie 25 heures après la mort. Les viscères sont rougeâtres et ramollis, pas de bulles gazeuses, pas d'odeur putride.

Cultures :

Trachée, poumons, rate, foie, sang du cœur droit et gauche : bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Lapin IV. 840 grammes. Autopsie 25 heures après la mort. Mêmes constatations.

Cultures :

Trachée, poumon gauche, sang du cœur gauche, rate, foie : bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Poumon droit en gélose et en bouillon, culture pure de bacterium coli.

Sang du cœur droit, 3 colonies de bacterium coli, sur gélose.

Le bacille coli est, on le sait, surtout chez les lapins, un des microbes les plus habituels dans l'envahissement préorganique d'origine intestinale. Dans cette expérience, la stérilité de la trachée et celle du poumon gauche suffisent à exclure l'origine aérienne, *post mortem*, de ce bacterium coli trouvé dans le poumon droit.

Il est intéressant de remarquer que le sang du cœur droit renfermait aussi quelques colonies colibacillaires, alors que le sang du cœur gauche était stérile.

Lapin V. 690 grammes. Autopsie 49 heures après la mort.

Lapin VI. 760 grammes. Autopsie 3 jours après la mort.

La putréfaction n'est pas plus avancée que chez les lapins précédents.

Cultures. Résultats identiques pour les deux animaux.

Poumons, sang du cœur gauche et droit, foie, rate : bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Le jeudi 19 novembre, on tue brusquement 3 lapins. Après la mort, on introduit dans la bouche un centimètre cube d'une culture pure, en bouillon, de streptocoque pyo-

gène. Les animaux sont conservés à une température moyenne de 10° C.

Lapin VII. 690 grammes. Autopsie 24 heures après la mort. L'odeur de la putréfaction est forte; la peau du ventre est verte, l'abdomen est gonflé par la distension intestinale; les viscères sont augmentés de volume, la rate et les poumons notamment sont très ramollis et imbibés de liquide.

Cultures :

Sang du cœur, foie stériles.

Poumon droit. Culture pure et abondante d'un microcoque qui présente les caractères du staphyl. cereus albus.

Poumon gauche, 4 colonies du même microbe sur le tube de gélose O.

Rate, 2 colonies du même staphyl. cereus.

S'agit-il, dans ce cas, d'une pénétration *post mortem?* Rien ne le démontre, et l'histoire des deux lapins suivants, placés exactement dans les mêmes conditions, contredit cette hypothèse.

Lapin VIII. 715 grammes. Autopsie après 2 jours.

Lapin IX. 760 grammes. Autopsie après 4 jours.

Il n'y a guère de putréfaction apparente.

Cultures :

Sang du cœur gauche, sang du cœur droit, foie, rate, poumon droit, poumon gauche, trachée (moitié inférieure) stériles dans tous les milieux.

Le mercredi 25 novembre, on tue brusquement 3 lapins, on introduit, après la mort, doucement dans la bouche un demi-centimètre cube d'une culture pure, en bouillon, de bacterium coli; on abandonne les cadavres à une température moyenne de 12° C. Au bout d'un laps de temps variable, on fait des cultures en divers milieux. Les anaérobies sont recherchés par l'ensemencement en gélatine, coulée dans les boîtes de Pétri et placée dans une atmosphère d'hydrogène.

Lapin X. 810 grammes. Autopsie 1 jour après la mort.

Lapin XI. 620 grammes. Autopsie 2 jours après la mort.

Lapin XII. 730 grammes. Autopsie 3 jours après la mort.

La putréfaction n'est guère avancée et les cultures ont donné, pour tous trois, des résultats identiques.

Cultures :

Foie, rate, poumons droit et gauche, sang du cœur droit et gauche, reins stériles.

Trachée, grosses bronches (culture pure de bacterium coli).

Les résultats de cette série d'expériences nous paraissent absolument probants.

Des animaux que l'on sacrifie en pleine santé et que l'on abandonne à une température peu élevée, c'est-à-dire inférieure à 15° C, se conservent longtemps — jusqu'à 4 jours — sans subir de vraie putréfaction viscérale.

Les choses se passent de même lorsqu'on introduit après la mort des microbes mobiles (bacille coli) dans la bouche.

Dans ces conditions, les bactéries des voies aériennes supérieures ne descendent pas au delà des grosses divisions bronchiques et les poumons restent stériles.

Au cours d'expériences de ce genre, on peut rencontrer, dans les voies respiratoires inférieures, des microbes même nombreux; mais on doit admettre qu'ils s'y trouvaient au moment de la mort.

Étant donné que, dans les hôpitaux, pendant la plus grande partie de l'année, on conserve les cadavres jusqu'à l'autopsie, à une température relativement basse et pendant un laps de temps qui n'excède pas habituellement 36 heures, il y a lieu de s'appuyer sur ces données expérimentales pour l'appréciation du résultat des analyses bactériologiques nécropsiques.

Quant à l'influence que peut exercer une température élevée sur la marche des phénomènes, c'est une question que nous envisagerons indirectement dans le chapitre suivant.

DE L'ENVAHISSEMENT « POST MORTEM » DES ORGANES VOISINS PAR LES MICRO-ORGANISMES QUI PEUPLENT LES POUMONS AU MOMENT DE LA MORT.

Les recherches, que nous venons d'exposer, nous ont montré que, lorsque le tissu pulmonaire meurt stérile, il le demeure longtemps.

Les bactéries qui pullulent dans les premières voies aériennes ne se généralisent pas rapidement, en suivant les parois, jusqu'aux extrémités de l'arbre respiratoire, en sorte que, dans les conditions les plus habituelles, on n'a, de ce chef, à redouter aucune cause d'erreur dans l'autopsie d'un poumon.

Mais, en nous plaçant dans des conditions opposées, en supposant le poumon peuplé au moment de la mort, ce qui se réalise communément dans les multiples affections dont il peut être le siège, ne peut-il y avoir un envahissement rapide de viscères voisins, notamment du sang qui remplit les cavités du cœur?

Il n'est pas besoin d'insister pour faire comprendre toute l'importance pratique de cette question; et cependant nous n'avons trouvé, dans la littérature, aucun travail qui en ait fait l'objet d'une étude systématique.

Canon[1] admet la possibilité de cette pénétration, sans apporter aucune preuve à l'appui de sa manière de voir.

Dans une remarquable revue critique, Chvostek[2] conclut à la réalité fréquente de l'envahissement du sang par les microbes partis du poumon; cet envahissement se ferait non seulement après la mort, mais pendant l'agonie. Il invoque, en faveur de cette hypothèse, les faits observés par Cornil et Welch et rapportés par Lesage et Macaigne[3]. Or, dans le travail de ces auteurs, il est question non pas d'un envahissement général, mais d'une infection secondaire toute locale, agonique ou *post mortem*, des voies respiratoires malades par les microbes normaux de la bouche.

Achard et Phulpin[4], se basant sur des observations d'autopsie, admettent que, par les voies respiratoires préalablement lésées, il peut se faire une invasion du sang du cœur, avant ou après la mort. Toutefois le fait serait rare, et l'in-

1. Canon, *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, Bd XXXVII, p. 572.
2. Chvostek, Ueber die Verwertkbarkeit postmortaler bakteriologischer Befunde (*Wiener medicinische Wochenschrift*, 3 décembre 1896).
3. Lesage et Macaigne, Étude de la virulence du bacterium coli commune (*Archives de médecine expérimentale*, 1892, p. 355).
4. Achard et Phulpin, Contribution à l'étude de l'envahissement des organes par les microbes pendant l'agonie et après la mort (*Archives de méd. expér.*, 1895, p. 44).

vasion serait le plus habituellement secondaire, consécutive à celle du foie.

Il n'était donc pas superflu d'entreprendre, sur ce point, des recherches précises. Il était évident, de plus, que ces recherches devaient être multipliées et porter sur des microbes divers; car il est classique en bactériologie de constater, en ce qui regarde la multiplication des parasites aux dépens des tissus vivants ou morts, des différences fondamentales d'une espèce à l'autre.

Le dispositif expérimental est simple. On sacrifie l'animal brusquement, ensuite on introduit, dans les voies respiratoires, une certaine quantité (1 cm. cube) d'une culture pure et abondante, en milieu liquide (bouillon), d'un microbe donné. Ensuite on abandonne le cadavre dans une pièce, dont on relève la température aussi exactement que possible. Au bout d'un certain temps, on autopsie le cadavre; on note l'aspect des tissus et on ensemence les différents viscères sur des milieux appropriés (gélose et bouillon).

Dans les premières recherches nous avons introduit, dans les poumons, des bactéries saprophytes : bacterium coli et bacillus prodigiosus.

BACTERIUM COLI

LAPIN XIII. 650 grammes. Sacrifié brusquement, puis on introduit profondément dans la trachée, à l'aide d'une sonde poussée par la bouche, une culture pure de b. coli. L'animal est conservé à la température moyenne de 15° C.

Autopsie après 20 heures.

Cultures :

Poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure et abondante de bacterium coli.

Foie, rate, reins stériles.

LAPIN XIV. 750 grammes. La même injection est faite directement dans la trachée mise à nu. 54 heures d'exposition entre 15° et 18° C.

Cultures :

Poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure et abondante de bacterium coli.

Foie, rate, reins stériles.

Nous notons, dans ces deux expériences, une chose im-

portante : c'est que, dans un laps de temps relativement court qui représente le délai moyen habituellement laissé entre l'instant de la mort et l'autopsie, le B. coli, pullulant dans les poumons, a envahi les cavités cardiaques et s'est multiplié dans le sang.

LAPIN XV. 610 grammes. Injection intratrachéale, de 1/4 de cm. cube d'une culture de b. coli, en bouillon, âgée de 2 jours. Exposition à 15° C. en moyenne.

Autopsie après 4 jours, putréfaction notable.

Cultures:

Poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure et abondante de b. coli.

Rate stérile.

LAPIN XVI. 993 grammes. Injection intratrachéale, de 1/4 de cm. cube d'une culture de b. coli, en bouillon, âgée de 2 jours. Exposition à 15°-16° C.

Autopsie après 5 jours, putréfaction avancée.

Cultures:

Trachée, poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche, foie : culture pure et abondante de b. coli.

Rate stérile.

Les deux lapins XV et XVI ont été placés dans des conditions semblables à celles où se sont trouvés les lapins XIII et XIV; mais le temps d'exposition a été plus long. Le B. coli n'a pas seulement envahi les cavités du cœur, mais il a gagné le foie. Chose remarquable, la rate est restée stérile. Or on sait que, dans l'envahissement d'origine intestinale, cet organe est envahi très tôt.

Nous [1] avons démontré que, chez les animaux tués en pleine santé, la migration des saprophytes jusqu'aux viscères fermés se fait très tardivement par une température basse.

Les expériences précédentes nous montrent que les choses ne se passent pas de même si, au moment de la mort, le poumon n'est pas stérile, s'il renferme, par exemple, l'un des saprogènes habituels, le bacterium coli. Dans ces conditions, la putréfaction peut être précoce et, partant du

1. BECO, *loco citato*.

tractus pulmonaire, envahir de haut en bas les viscères du médastin et de l'abdomen.

BACILLUS PRODIGIOSUS

Le dispositif expérimental est absolument le même.

LAPIN XVII. 860 grammes. Injection intra-trachéale, après la mort, d'un 1/2 cm. cube d'un bouillon de culture du b. prodigiosus. 24 heures d'exposition entre 10° et 13° C.

Cultures :

Trachée, bronches, poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure de b. prodigiosus.

Sang du cœur droit, sang du cœur gauche, rate, foie stériles.

LAPIN XVIII. 700 grammes. Injection intratrachéale, après la mort, d'un 1/2 cm. cube d'un bouillon de culture du b. prodigiosus. 24 heures d'exposition à 18° C. en moyenne.

Cultures :

Trachée, bronches, poumons, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure du b. prodigiosus.

Foie, rate stériles.

LAPIN XIX. 930 grammes. Injection intratrachéale, après la mort, d'un 1/2 cm. cube d'un bouillon de culture du b. prodigiosus. 3 jours d'exposition à la température du laboratoire, 22° et 24° C.

Cultures :

Poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture abondante du b. prodigiosus, bact. coli rares.

Foie, rate : culture pure et abondante de b. coli.

Cette série nous montre des faits très intéressants. A basse température, après un jour d'exposition, le B. prodigiosus reste localisé dans les voies respiratoires. Dans une autre expérience, faite dans des conditions à peu près similaires, mais à une température plus élevée, le B. prodigiosus envahit les cavités du cœur. Enfin, dans le troisième fait, l'exposition du cadavre a été prolongée, la température était beaucoup plus haute; alors l'émigration du coli intestinal commence et il envahit les viscères thoraciques de bas en haut, à la suite des viscères abdominaux.

MICROBES PATHOGÈNES. — STAPHYLOCOQUES PYOGÈNES DORÉS

Lapin XX. 785 grammes. Injection intratrachéale de 1/4 de cm. cube d'un bouillon de 2 jours de staphylocoque doré. 20 heures d'exposition à 10° C. en moyenne.

Cultures:

Trachée, bronches, poumons : culture pure de staphylocoque.

Sang du cœur droit, sang du cœur gauche, foie, rate stériles.

Lapin XXI. 500 grammes. Injection intratrachéale après la mort, de 1/2 cm. cube de la même culture. Exposition au-dessous de 10° C. pendant 5 jours.

Cultures:

Trachée, bronches, poumons : culture pure de staphylocoques.

Sang du cœur droit, sang du cœur gauche, foie, rate stériles.

Lapin XXII. 665 grammes. Après la mort, injection intratrachéale de 1 cm. cube de staphylocoque. Exposition, dans les conditions précédentes, pendant 8 jours.

Cultures :

Trachée, bronches, poumons : culture pure de staphyl. aureus.

Sang du cœur droit, foie, reins stériles.

Rate. 1 colonie aureus, quelques colonies de b. coli.

Sang du cœur gauche. Quelques colonies aureus.

Ces expériences étaient faites au cœur de l'hiver; nous voyons, au bout d'un temps très long, l'envahissement intestinal commencer par la rate.

Dans la série suivante, nous élevons la température d'exposition des cadavres.

Le 7 septembre, on sacrifie brusquement trois lapins. puis on inocule à l'aide de la seringue de Pravaz, dans la trachée, 1/2 cm. cube d'une culture en bouillon de deux jours de staphyl. aureus.

Lapin XXIII. 3 100 grammes. Exposition à 12° et 16° C. pendant 24 heures.

Cultures :

Poumon gauche, poumon droit, trachée : culture pure et abondante de staphyl. aureus.

Sang du cœur gauche, sang du cœur droit : culture pure moins abondante de staphyl. aureus.

Foie. 1 colonie staphyl. aureus.

Rate. Stérile.

Lapin XXIV. 2 900 grammes. 3 jours d'exposition de 11° à 17° C., et

Lapin XXV. 3000 grammes. 3 jours d'exposition de 11° à 17° C.

Cultures :

Poumon droit, poumon gauche, sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure et abondante de staphyl. aureus.

Foie, rate : 1 à 3 colonies aureus.

Reins stériles.

Lapin XXVI. 890 grammes. Injection après la mort. Exposition pendant 24 heures, dans le laboratoire, de 20° à 22° C.

Cultures :

Trachée, bronches, poumons, sang du cœur droit : culture pure aureus.

Sang du cœur gauche, foie, rate stériles.

Lapin XXVII, 965 grammes. Exposé 2 jours dans les mêmes conditions que le lapin précédent.

Lapin XXVIII. 750 grammes. Exposé 2 jours dans les mêmes conditions que le lapin précédent.

Cultures :

Bronches, poumons, sang du cœur droit, sang du cœur gauche, foie, rate : culture pure et abondante de b. coli.

Le staphylocoque pyogène doré, pathogène fréquent, est aussi un saprophyte facultatif. On le rencontre communément dans les viscères après la mort. Comme on le voit par les expériences qui précèdent, dans les conditions où se trouvent fréquemment placés les cadavres humains avant l'autopsie, ce microbe peut franchir les voies respiratoires et envahir les viscères voisins, notamment les cavités cardiaques où il se multiplie.

Remarquons encore que, chez les derniers animaux, à la faveur d'une température élevée, l'envahissement intestinal se réalise et le B. coli pullule partout, étouffant le staphylocoque.

STREPTOCOQUE PYOGÈNE

On sait que, dans le groupe du streptocoque pyogène, il existe des variétés dont les propriétés biologiques sont différentes. C'est ainsi qu'en dehors du degré de virulence, l'action pathogène est, pour certains streptocoques à mécanisme généralisant, septicémique; pour d'autres, à mécanisme toxique (Van de Velde [1]). Dans les recherches que l'on

1. Van de Velde, Sur la nécessité d'un sérum polyvalent pour combattre la streptococcie du lapin (*Archives de médecine expérimentale*, 1897).

entreprend avec ce microbe, il est donc nécessaire d'utiliser des variétés différentes.

Le 22 décembre 1896, on tue brusquement 3 lapins, après la mort, on leur inocule, dans la trachée mise à nu, 1/2 cm. cube d'un bouillon de 2 jours d'un streptocoque pyogène retiré du pus d'un abcès, streptocoque très virulent tuant en 4 jours, par septicémie, le lapin qui en a reçu 20 gouttes de culture liquide, sous la peau de l'oreille. Les animaux sont laissés dans un endroit frais dont la température oscille entre 10° et 12° C.

LAPIN XXIX. 835 grammes. Exposé 1 jour.

LAPIN XXX. 900 grammes. Exposé 2 jours.

LAPIN XXXI. 850 grammes. Exposé 4 jours.

Cultures. — Résultats identiques pour les trois.

Trachée, bronches, poumons (culture pure et assez abondante de streptocoques).

Sang du cœur droit et gauche, foie, rate, reins stériles.

Le 20 novembre 1897, 3 lapins sont brusquement tués, les deux premiers par le chloroforme, le troisième par étirement du bulbe. Ils sont déposés dans une pièce froide dont la température varie de 13° à 15° C. Après la mort, ils ont reçu, en injection intra-trachéale, 1 cm. cube d'une culture en bouillon de 2 jours, d'un streptocoque retiré de l'exsudat d'une angine. Ce streptocoque donne, sur gélose, des colonies relativement grosses; il trouble le bouillon avec dépôt abondant.

LAPIN XXXII. 680 grammes. Autopsié au bout d'un jour.

LAPIN XXXIII. 680 grammes. Autopsié au bout de 3 jours.

LAPIN XXXIV. 685 grammes. Autopsié au bout de 5 jours (pas de putréfaction marquée).

Cultures. — Mêmes résultats pour les trois.

Bronches, poumons droit et gauche (culture pure de streptocoques).

Sang du cœur droit, sang du cœur gauche, rate, foie, reins stériles.

Le 29 novembre 1897 deux lapins brusquement tués reçoivent ensuite, dans la trachée, 1 cm. cube d'un bouillon de 3 jours, d'un streptococcus erysipelatus du laboratoire. On les abandonne à la température de 19°-20° C.

LAPIN XXXV. 1 450 grammes. Autopsié 24 heures après, pas de putréfaction.

Cultures :

Poumons, bronches (culture pure de streptocoques).

Sang du cœur droit, sang du cœur gauche, foie, rate, reins stériles.

LAPIN XXXVI. 1 170 grammes. Autopsié 56 heures après la mort. La putréfaction commence.

Cultures :

Bronche, culture mixte : streptocoque et staphylocoque albus non liquefaciens.

Poumons, sang du cœur gauche : culture pure de staphylocoques.

Sang du cœur droit, foie, rate, reins stériles.

Dans toute cette série d'expériences, le streptocoque, injecté dans les voies respiratoires, y a pullulé sans envahir les viscères voisins.

Chez le dernier lapin seul, exposé dans des conditions peu habituelles dans les salles de morts (température assez élevée et temps prolongé), le microbe avait envahi le cœur gauche et un parasite vulgaire des voies supérieures était descendu jusque dans les bronches.

PNEUMOCOQUE DE TALAMON-FRAENKEL

Mardi, 5 octobre 1897, 3 lapins brusquement tués reçoivent, dans la trachée, 1 cm. cube d'un bouillon de 24 heures d'un pneumocoque bien vivant, tuant la souris en 18 heures. On les conserve à une température qui oscille entre 7° et 12° C.

Lapin XXXVII. 1 130 grammes. Autopsié au bout de 24 heures.

Cultures :

Poumons droit et gauche. Culture pure de pneumocoques.

Sang du cœur droit et gauche, foie, rate stériles.

Lapin XXXVIII. 1120 grammes. Autopsié après 3 jours.

Lapin XXXIX. 1 125 grammes. Autopsié après 4 jours. Les cultures des différents viscères, y compris celles du poumon, ont été stériles, le pneumocoque avait péri.

BACILLE DE LÖFFLER

9 octobre. Trois lapins tués reçoivent, en injection intratrachéale, 1 cm. cube d'une culture pure, en bouillon, d'un bacille diphtéritique provenant de l'institut Pasteur. Exposition de 9 à 12° C.

Lapin XL. 1 490 grammes. Autopsie après 48 heures.

Cultures :

Poumons, culture pure de bacille diphtéritique.

Sang du cœur droit et gauche, foie, rate, reins stériles.

Lapin XLI. 1 550 grammes. Autopsie après 4 jours.

Cultures :

Poumons, culture pure de Löffler. — Sang du cœur droit, 1 colonie Löffler. — Autres viscères, stériles.

Lapin XLII. 1 300 grammes. Autopsie après 4 jours.

Poumons, culture pure Löffler. — Sang du cœur gauche, 2 colonies Löffler. — Autres viscères stériles.

On voit donc qu'au bout d'un temps très long, c'est à peine si l'on trouve de rares bacilles de Löffler, en dehors de l'appareil respiratoire, dans l'une ou l'autre des cavités cardiaques.

PNEUMOBACILLE DE FRIEDLANDER

15 novembre 1897. Trois lapins sont tués brusquement, puis on leur injecte, dans la trachée, 1 cm. cube d'un bouillon, âgé de 2 jours, de pneumobacille entretenu dans les milieux artificiels.

Les lapins sont exposés à la température de 10°-13° C.

Lapin XLIII. 690 grammes. Autopsie après 24 heures. Cadavre absolument frais.

Cultures :

Poumon gauche, poumon droit : culture pure de Friedländer.

Sang du cœur droit et gauche, foie, rate, reins stériles.

Lapin XLIV. 720 grammes. Autopsie après 2 jours.

Lapin XLV. 775 grammes. Autopsie après 3 jours.

Cultures :

Poumons, sang du cœur droit et gauche, foie, rate, reins stériles.

Peut-être ce bacille de laboratoire n'avait-il plus qu'une vitalité affaiblie. En tout cas, non seulement il n'a pas envahi les viscères voisins, mais sa culture est morte rapidement dans les poumons où elle avait été injectée.

Des expériences que nous avons faites sur l'envahissement des viscères voisins par les microbes présents dans les poumons, au moment de la mort, il résulte, comme c'était à prévoir, qu'il n'existe pas une loi commune pour toutes les bactéries.

Celles qui sont particulièrement adaptées à la vie saprophytique, telles que le bacterium coli, le bacillus prodigiosus, le staphylocoque pyogène, franchissent facilement et rapidement la barrière pulmonaire. Selon toute probabilité, elles gagnent les parois puis la cavité du cœur et s'y multiplient en sorte que leur présence, dans le sang de l'organe

central de la circulation, au moment des autopsies pratiquées dans les conditions habituelles, ne prouve, en aucune manière, que le sang avait été infecté pendant la vie.

De plus, si, au moment de la mort, les micro-organismes saprogènes peuplent les voies respiratoires, ils peuvent envahir les viscères fermés et déterminer une putréfaction précoce du cadavre, alors même que celui-ci est placé dans des conditions telles que l'exode des bactéries intestinales ne puisse s'opérer que tardivement.

Quant aux parasites plus étroitement pathogènes, tels que le streptocoque pyogène, le pneumocoque, le bacille de Löffler, le pneumobacille de Friedländer, bien qu'à la longue, ils puissent envahir les cavités du cœur, il ne semble pas qu'en fait cette éventualité se réalise dans la pathologie humaine et qu'il faille en tenir compte dans l'appréciation des résultats d'autopsie.

Lorsque, au moment de la mort, dans les viscères fermés, se trouve un mélange de bactéries, on sait, par les recherches de Beco [1], qu'il se passe un processus d'uniformisation qui tend à réduire la flore primitivement complexe au profit du microbe le mieux adapté au milieu.

On sait que Dallemagne [2] a démontré que le même processus de réduction se fait dans l'intestin.

En va-t-il de même pour le poumon? C'est *a priori* vraisemblable et les expériences suivantes, bien que peu nombreuses, tendent à le démontrer.

Le 11 janvier 1897, on tue trois lapins. On leur introduit dans la trachée 1 cm. cube d'un mélange, à parties égales de cultures, en bouillon de 48 heures, de bacterium coli, le bacillus prodigiosus, de staphylocoque pyogenes aureus et de streptocoque pyogène.

LAPIN XLVI. 960 grammes. Exposé 24 heures entre 10° et 11° C.

Cultures :

Trachée, bronches, poumons : mélange de b. coli prédominant et de staphyloc. aureus.

1. BECO, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.
2. DALLEMAGNE, Contribution à l'étude des microbes du tube gastro-intestinal des cadavres (*Académie de médecine de Belgique*, 1894).

Sang du cœur droit, sang du cœur gauche : culture pure de b. coli.
Foie, rate stériles.

LAPIN XLVII. 1 040 grammes. Exposé 48 heures, même température.
Cultures :

Trachée, bronches, poumons, sang du cœur droit et gauche : culture pure du b. coli).
Foie, rate, reins stériles.

LAPIN XLVIII. 1 010 grammes. Exposé 36 heures entre 18° et 20° C.
Cultures :

Trachée, poumons, sang du cœur droit et gauche, foie : culture pure de b. coli.
Rate stérile.

Le bacterium coli et le staphylocoque se développent d'abord sur place. Bientôt le bacterium coli pullule seul et tend à étouffer les espèces associées; en tout cas, il envahit seul les viscères voisins.

Remarquons encore une fois que, dans cet envahissement d'origine pulmonaire, la rate est généralement stérile.

Nous croyons utile de résumer, dans les propositions suivantes, les résultats qui se dégagent de l'ensemble des recherches expérimentales préliminaires que nous venons d'exposer :

1° *Le poumon sain des animaux de laboratoire et des animaux domestiques en état de santé est généralement stérile;*

2° *Exceptionnellement, et malgré son intégrité apparente, il peut renfermer le pneumocoque de Talamon-Fränkel;*

3° *Après la mort, la flore des voies aériennes supérieures y reste cantonnée; elle ne se généralise pas aux voies respiratoires inférieures.*

En sorte qu'il est légitime d'admettre que, dans les conditions habituelles, l'analyse bactériologique du poumon humain, à l'autopsie, donne des résultats valables;

4° *Il faut néanmoins tenir compte du fait que, après la mort, si le poumon ne meurt pas stérile, il se passe, dans sa flore, des processus d'uniformisation et de réduction des espèces analogues à ceux qui ont été étudiés dans d'autres viscères;*

5° *Lorsque le poumon est stérile, au moment de la mort,*

il se comporte comme un viscère fermé au point de vue de l'envahissement par les germes de la putréfaction partis de l'intestin;

6° *Lorsque, au moment de la mort, le poumon est peuplé, les germes qu'il recèle peuvent envahir les organes voisins. Rapide et étendu pour les espèces saprophytes, cet envahissement peut être le point de départ d'une putréfaction précoce. Pour les espèces strictement pathogènes, cet envahissement est tardif et discret, en sorte qu'il n'est pas une source d'erreur dans la recherche des causes de la mort à l'autopsie. Entre ces deux types opposés, il existe des saprophytes facultatifs dont la présence dans le sang du cœur, à l'autopsie, peut n'être que le résultat d'une pénétration* post mortem.

RECHERCHES SUR LA FLORE MICROBIENNE DU POUMON SAIN CHEZ L'HOMME AU MOMENT DE L'AUTOPSIE

Nous avons exposé précédemment la bibliographie de cette question. Comme on l'a vu, les documents que nous possédons sur ce sujet sont peu nombreux et, pour la plupart, imprécis. S'il est vrai que, d'une façon moyenne, l'opinion dominante admet la stérilité des voies respiratoires inférieures normales, il est clair cependant que les preuves apportées à l'appui de cette manière de voir sont bien insuffisantes. Rappelons, en outre, que le mémoire de Dürck, remettant tout en question, conclut indirectement à l'existence d'une flore pathogène riche et variée au sein des profondeurs de l'arbre aérien.

Dans le cours d'une année, nous avons réuni les documents qui se sont présentés à notre observation. Il suffit de réfléchir un instant aux conditions dans lesquelles meurent les malades hospitalisés, pour comprendre que le matériel de poumons sains que l'on peut avoir à sa disposition, même en un temps relativement considérable, ne puisse être très nombreux. Bien des malades succombent à une affection des voies respiratoires; chez le plus grand nombre des autres, au cours de l'affection principale, le poumon est secondairement entrepris, qu'il soit le siège d'un processus

inflammatoire ou congestif, ou bien d'une localisation métastatique.

Par l'expression poumon sain, nous entendons les organes qui n'offrent, à l'autopsie, aucune lésion macroscopiquement appréciable; nous excluons même les viscères où nous avons trouvé des lésions des bronches.

Nous avons eu la chance de disposer de trois pièces provenant d'autopsies médico-légales et qui réalisaient, par là même, les conditions les plus favorables à notre étude. Nous avons ensuite étudié, dans 20 cas, les poumons recueillis à l'hôpital, en tenant soigneusement compte des causes de la mort, de la durée de l'agonie et les lésions constatées chez le cadavre.

La technique a été identique à celle que nous avons employée pour les animaux et que nous avons précédemment décrite : flambage de la surface, cultures directes par l'ensemencement d'un fragment de parenchyme dans tous les milieux appropriés, dilacération du viscère dans du bouillon neuf, cette émulsion servant à inoculer une souris en vue de la recherche du pneumocoque.

Dans un certain nombre de cas, nous avons pratiqué la recherche du bacille tuberculeux, en insérant, sous la peau de l'abdomen d'un cobaye, deux fragments de parenchyme pulmonaire. La ligne d'incision était ensuite suturée, et l'animal était tenu en observation pendant plusieurs mois.

Observation I. — Femme jeune, morte en quelques instants, par hémorragie foudroyante consécutive à la section de l'artère fémorale gauche.

Autopsie médico-légale 16 heures après la mort.

31 décembre 1896. Poumons absolument sains.

Cultures :

Bouillon, gélose, gélatine en plaques, tubes de Liborius stériles.

Souris, n'a pas été malade.

Ce cas seul, qui se rapproche des conditions dans lesquelles nous avons expérimenté chez les animaux (santé générale apparente, mort subite par traumatisme), suffit à prouver que, chez l'homme sain, le poumon peut être stérile.

Obs. II. — P... Nicolas, 35 ans, houilleur, bien portant, est tué au

cours d'une rixe par une plaie pénétrante du cœur, mort instantanée.

Autopsie médico-légale 23 heures après la mort.

30 mars 1897. Poumons totalement sains.

Cultures :

a) 2 tubes de *bouillon*. Troublés le lendemain avec dépôt pulvérulent les jours suivants. La culture est composée de streptocoques à longues chaînettes.

b) 2 tubes de *gélose*. 6 colonies offrant tous les caractères du streptocoque pyogène.

c) T. Liborius. 4 colonies de streptocoque pyogène. Le streptocoque, injecté sous la peau de l'oreille d'un lapin, produit un érysipèle net étendu à toute l'oreille.

1 cm. cube de l'émulsion est injecté à une *souris*, elle est malade et se rétablit.

Un fragment de poumon est inséré sous la peau de l'abdomen d'un cobaye de 410 grammes. Trois mois après l'inoculation, le cobaye est parfaitement bien portant, il a notablement augmenté de poids, il ne porte pas trace d'adénite ni d'ulcère tuberculeux.

Conclusion. — Chez un homme en pleine santé, le poumon renfermait, dans sa profondeur, du streptocoque pyogène virulent.

Obs. III. — *17 mai 1897*. Femme de 30 ans, robuste et bien portante, morte d'hémorragie foudroyante au cours d'un avortement criminel pratiqué par manœuvres externes.

Autopsie médico-légale 12 heures après la mort. Poumons normaux à part l'anémie.

Cultures :

Bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Souris. Meurt en 28 heures avec un œdème hémorragique souscutané étendu, une grosse rate. Le sang du cœur, examiné sur lamelles, montre de nombreux diplocoques encapsulés; ensemencé, il donne une culture pure de pneumocoques.

Conclusion. — Le poumon sain d'une femme bien portante recélait, en petite quantité, un pneumocoque virulent.

Obs. IV. — *30 mai 1897*. U... Louis, 55 ans, maçon, fait une chute sur le crâne, d'un lieu élevé. Mort presque immédiate.

Autopsie 24 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Fracture de la voûte et de la base du crâne. Attrition du cerveau. Hémorragie méningée. Ensemble des viscères sains.

Cultures :

Bouillon, gélose, T. Liborius stériles.

Souris : n'a pas été malade.

Conclusion. — Poumon stérile. Observation analogue à la première.

Obs. V. — *25 février 1897*. F..., Jeanne, 63 ans, entre le 1er février 1897 avec une insuffisance mitrale en première rupture de compensa-

tion : œdème périmalléolaire, léger hydrothorax double, pas d'albumine dans les urines.

Sous l'influence d'un traitement digitalique, du repos et de la diète lactée, la compensation se rétablit parfaitement. L'œdème et l'hydrothorax disparaissent; dans la poitrine, on ne constate plus de signes de stase. Dans la nuit du 23 au 24, mort subite.

Autopsie le 25, à 9 heures du matin, soit 30 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Insuffisance mitrale. Pas de stase. Poumons sains.

Cultures :

T. Liborius : stérile. — Gélose : culture abondante en fines gouttelettes de rosée. — Bouillon : trouble diffus. Dans ces deux milieux, on constate la présence d'un coccus lancéolé gardant le Gram.

Souris : mort en 36 heures de septicémie pneumococcique.

Conclusion. — Chez une personne atteinte d'une affection valvulaire chronique compensée, donc en état de santé relative, le poumon sain renfermait en abondance le pneumocoque virulent.

Obs. VI. — D..., Céline, 24 ans, atteinte de paralysie spastique due à une compression de la moelle par un mal de Pott dorsal supérieur. Les différents viscères thoraciques et abdominaux paraissent sains. Mort subite.

Autopsie 12 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Carie tuberculeuse du corps des 4e, 5e et 6e vertèbres dorsales. A ce niveau, la moelle est tout à fait ramollie. A part un peu d'anthracose, le poumon est tout à fait sain.

Cultures :

Tube de Liborius : néant. — Bouillon : donnent tous un trouble uniforme léger avec petit dépôt pulvérulent. — Gélose : pointillé très fin et très abondant constitué par de petits diplocoques lancéolés, colorables par le Gram. Ces fines colonies donnent une seconde génération, le réensemencement ultérieur reste stérile, la culture est morte.

Souris : mort en 24 heures par septicémie pneumococcique.

Conclusion. — Le poumon sain d'une femme atteinte d'une affection chronique de la colonne vertébrale recélait en abondance du pneumocoque virulent.

En condensant les résultats de ces six observations, on voit que, chez six personnes en état de santé complète ou seulement relative, le poumon sain a été trouvé deux fois stérile; une fois, il renfermait du streptocoque pyogène virulent; trois fois, du pneumocoque virulent en plus ou moins grande abondance.

Dans les cas suivants, la mort n'a pas été immédiate, mais précédée d'une agonie plus ou moins longue.

Obs. VII. — L..., Antoinette, 35 ans, bien portante, est frappée de deux coups de revolver à la tête. Perte de connaissance immédiate. Transport à l'hôpital. Mort 5 heures après.

Autopsie 15 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Fracture compliquée du crâne. Hémorragie méningée abondante. Attrition du cerveau. Poumons sains.

Cultures :

Gélose : 3 tubes, culture abondante en fines gouttelettes de rosée. — Bouillon : trouble uniforme donnant, sur gélose, une fine culture ponctuée. — T. Liborius : quelques fines colonies grisâtres constituées par un petit coccus qui ne repousse pas en gélatine.

Souris : meurt en 26 heures de septicémie pneumococcique.

Cobaye, 475 grammes : en parfaite santé 4 mois après l'inoculation.

Conclusion. — Présence exclusive du pneumocoque virulent en grande abondance.

Obs. VIII. — L... Pierre, 76 ans, frappé d'hémorragie cérébrale, entre avec une hémiplégie droite complète. Mort le 4e jour après une agonie très courte. Rien du côté des voies respiratoires.

Autopsie 17 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Hémorragie cérébrale. Anthracose pulmonaire, pas de bronchite, pas d'œdème pulmonaire.

Cultures :

Bouillon, gélose : culture pure et pneumocoque.

Souris : meurt en 24 heures de pneumococcémie.

Cobaye, 550 grammes : reste parfaitement sain.

Conclusion. — Pneumocoque pur et abondant.

Obs. IX. — K..., François, 19 ans, méningite tuberculeuse qui évolue en 3 semaines. Rien à l'appareil respiratoire. Mort très rapide, presque sans agonie.

Autopsie 27 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Méningite tuberculeuse, un nodule caséo-crétacé très petit au sommet gauche.

Cultures :

Gélose : culture abondante mixte; staphyl. pyog. albus, staphyl. pyog. aureus, streptocoque pyogène. — Tubes Liborius : 1 colonie staphyl. albus.

Souris : meurt en 36 heures de streptococcémie.

Cobaye, 500 grammes : très bien portant.

Conclusion. — Le poumon renfermait les staphylocoques pyogenes aureus et albus et le streptocoque pyogène.

Obs. X. — A..., Catherine, 38 ans, entre à l'hôpital pour une maladie fébrile irrégulière, sans aucune localisation respiratoire. Bientôt se montrent les signes nets de méningite et la mort survient, 4 jours après, lentement, par paralysie progressive du cœur.

Autopsie 24 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Méningite tuberculeuse de la base. Les lésions maximales sont à la région bulbo-protubérantielle. Les poumons sont indemnes.

Cultures :

Bouillon, trouble diffus avec dépôt et pellicule blanchâtre, sans odeur. Ce dépôt, réensemencé sur gélose, donne une culture mixte de staphylocoque albus et de streptocoque.

Gélose, 4 espèces : staphyl. albus, staphyl. aureus, streptoc. pyogène, pneumocoque (quantité à peu près égale).

T. Liborius. Colonies innombrables, distinctes les unes des autres, pas de craquelures profondes, ces colonies sont constituées par un fin bacille allongé, formant quelquefois un long filament, ce bacille ne repousse ni en bouillon ni en gélose aérobies.

Souris, décès en 36 heures, grosse rate, nombreux pneumocoques encapsulés dans le sang du cœur, ce sang ensemencé donne du pneumocoque en masse et quatre colonies de staphyl. albus.

Cobaye, 870 grammes, ne contracte pas la tuberculose.

Conclusion. — Ce poumon sain, provenant d'une personne décédée lentement, après une longue agonie, contenait un mélange bactérien riche et varié : pneumocoque, staphylocoque pyogène blanc et doré, streptocoque pyogène, long bacille anaérobie.

Obs. XI. — M..., Antoine, 26 ans, carcinome de l'estomac à allure très rapide. Marasme. Mort lente.

Autopsie 26 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Vaste carcinome englobant l'estomac, le côlon transverse, le duodénum, le rein gauche. Les poumons sont indemnes.

Cultures :

Bouillon, gélose, T. Liborius trouble, odeur fécaloïde (culture pure et abondante de b. coli).

Souris, morte en 20 heures, b. coli dans le sang du cœur.

Cobaye, 575 grammes, en parfaite santé trois mois après.

Conclusion. — Le sang du cœur et le parenchyme splénique de ce malade renfermaient également le b. coli. Sa présence dans les voies respiratoires ne constitue donc vraisemblablement qu'une localisation de l'envahissement intestinal agonique.

Obs. XII. — Th..., Marie, 46 ans, carcinome utérin ayant entraîné une cachexie profonde et progressive.

Autopsie 26 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Carcinome utérin, noyaux métastatiques dans la vessie et le foie. Poumons indemnes.

Cultures :

a) *Poumons*. Bouillon, culture pure de b. coli.

Gélose, coli en majorité, staphyl. pyog. albus.

T. Liborius, staph. pyog. albus.

Souris, meurt en 12 heures, viscères stériles.

Cobaye, 440 grammes, ne contracte pas la tuberculose.

b) *Reins, rate*, culture pure de b. coli.

Conclusion. — Identique à celle de l'observation XI, à part la présence supplémentaire du staphylococcus pyogenes albus.

Obs. XIII. — N..., François, 61 ans, carcinome de l'estomac, poumons indemnes. Agonie lente.

Autopsie 20 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Carcinome de l'estomac ulcéré, pas de métastase. Rien aux poumons, à part quelques petits tubercules caséifiés, au sommet gauche.

Cultures :

Bouillon : culture pure de b. coli.

Gélose, 2 tubes : 1° 5 colonies b. coli; 2° 2 colonies b. coli, 3 colonies staphyl. aureus albus, 1 colonie strep. pyogène.

T. Liborius crevassé, 3 colonies b. coli.

Souris meurt en 36 heures de septicémie pneumococcique pure.

Conclusion. — Flore microbienne variée : pneumocoque, b. coli, staphyl. aureus, streptocoque.

Obs. XIV. — L... Jean, 65 ans. Cancer de l'estomac ayant amené une cachexie progressive. Rien aux poumons, à part un léger degré d'emphysème.

Autopsie 25 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Carcinome de l'estomac et du côlon transverse. Adhérences et large communication entre ces deux organes; métastases nombreuses dans le foie. Un noyau métastatique dans le jéjunum. Dans les poumons, anthracose légère, pas de lésions tuberculeuses ni récentes ni anciennes, pas d'adhérences pleurales, ganglions du hile sains.

Cultures :

I. *Poumons*. Bouillon, gélose, T. Liborius, b. coli en culture pure.

Souris meurt en 24 heures de septicémie colibacillaire.

Cobaye : 500 grammes; bien portant après 4 mois.

II. *Sang du cadavre, rate*, b. coli en culture pure.

Conclusion. — Le poumon renferme du b. coli en culture pure et il est vraisemblable qu'il y a été amené par la circulation générale au cours de l'agonie.

Obs. XV. — R..., Mathieu, 50 ans. Obésité, myocardite. Décès brusque.

Autopsie 45 heures après la mort (temps froid, 15 février 1897).

Diagnostic anatomique. — Obésité, surcharge graisseuse du cœur, poumon sain.

Cultures :

Bouillon, trouble avec dépôt pulvérulent formé par un coccus en longues chaînettes, colorable par le Gram. — Gélose. Sur chaque tube quelques colonies fines, grisâtres. — T. Liborius. 3 colonies de streptocoque.

Souris : décès en 12 heures. Organes et sang stériles.

Conclusion. — Le poumon renferme le streptocoque pyogène. Ici il n'y a pas eu d'agonie; le poumon n'était pas stérile, mais il ne contenait, et encore en petite quantité, qu'une seule espèce microbienne. Remarquons que l'autopsie a eu lieu très tardivement et que cependant la propagation de la flore des voies aériennes supérieures jusqu'aux inférieures ne s'est pas faite.

C'est une confirmation de ce que nous avons trouvé sur le terrain expérimental.

Obs. XVI. — G... Joseph, victime d'un accident de mine, est amené à l'hôpital, 2 jours après, avec des phénomènes de compression cérébrale dépendant d'une fracture de la base du crâne. Il meurt 24 heures après, c'est-à-dire 3 jours après l'accident, sans avoir repris connaissance.

Autopsie 7 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Fractures multiples de la voûte et de la base du crâne. Il y a une légère hypérémie des lobes inférieurs du poumon et assez de spume dans les bronches; mais les poumons flottent.

Cultures :

Souris vivante.

T. Liborius. Dizaine de colonies toutes de même aspect; au centre du tube, elles sont arrondies, contre les parois, elles sont étalées; elles sont grasses, d'une couleur grisâtre. On en prélève 5 au hasard; elles sont toutes constituées par un coccus très petit, régulièrement arrondi qui ne repousse, en culture aérobie, ni dans le bouillon, ni dans la gélose, ni dans la gélatine.

Gélose. 3 espèces :

a) Colonies larges, grasses, blanchâtres, un peu sèches, sarcine blanche.

b) Streptocoque pyogène.

c) Colonies très petites, transparentes comme des gouttes de rosée; elles sont formées par un diplocoque à extrémités effilées, qui reste coloré par le Gram, ne pousse pas en gélatine et trouble uniformément le bouillon; ce bouillon ne tue pas les souris.

Ces colonies ont pu être réensemencées une fois; les réensemencements ultérieurs ont été stériles; la culture était morte. Nous considérons ce microbe comme du pneumocoque non virulent.

Bouillon. Trouble avec sédiment blanchâtre épais. Sur plaques de gélose, on retrouve les 3 espèces que nous venons de décrire.

Conclusion. — Le poumon renferme un mélange microbien : streptocoque, pneumocoque, sarcine blanche, coccus anaérobie non classé.

Cette observation paraît bien intéressante lorsqu'on la rapproche de l'observation VIII. Dans l'un et l'autre cas, il s'agit de personnes bien portantes, chez lesquelles un traumatisme détermine une fracture du crâne avec symptômes cérébraux graves. Dans l'un des cas, la survie est seulement de cinq heures et, à l'autopsie cependant plus tardive (15 heures), nous ne trouvons, dans le parenchyme pulmonaire, que le pneumocoque virulent. D'après ce que nous connaissons, nous ne pouvons pas affirmer que ce pneumocoque a envahi secondairement le poumon, pendant la courte agonie, car nous l'avons retrouvé, dans les voies respiratoires normales, en cas de mort subite.

Dans le second cas, la survie et l'agonie ont été longues (3 jours), l'autopsie, par contre, a été hâtive (7 heures), et nos cultures nous révèlent l'existence, dans le poumon, d'un flore variée et abondante. Celle-ci a certainement son point de départ dans les cavités supérieures, il s'agit d'un processus d'extension, car les viscères fermés desservis par la circulation étaient tous stériles. Rien ne nous autorise à admettre que, antérieurement à son accident, cet homme hébergeait, dans ses voies respiratoires profondes, ces divers parasites, car nous n'avons rien vu d'analogue ni chez les animaux, ni chez les cadavres humains qui se présentaient dans de bonnes conditions pour une semblable recherche.

Nous inclinons donc à penser que la longue agonie, pendant laquelle la défense de l'organisme s'anéantit graduellement, est un élément de première importance pour l'envahissement du poumon par la flore des voies aériennes supérieures.

Obs. XVII. — Th..., Guillaume, 13 ans, affection cardiaque, néphrite chronique, phénomènes urémiques. Mort subite.

Autopsie, 26 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Hypertrophie et dilatation du cœur. Néphrite parenchymateuse chronique. En dehors d'un petit infarctus au sommet du lobe supérieur gauche, le poumon paraît sain.

Cultures :

T. Liborius (stérile).

Bouillon (liquide clair avec grumeaux, streptocoque en longues chaînettes).

Gélose (25 colonies de streptocoque).

Souris, vivante.

Cobaye, 330 grammes (bien portant après 4 mois).

Conclusions. — Le poumon renferme le streptocoque pyogène. Cette observation doit être opposée à la précédente; on y voit en effet que dans le poumon d'un individu affecté d'une maladie chronique, chez lequel certainement les processus vitaux, envisagés d'une manière générale, s'accomplissaient d'une façon défectueuse, on ne trouve à l'autopsie qu'une seule espèce microbienne. Or, dans ce cas, il n'y a pas eu d'agonie, la mort a été subite.

Obs. XVIII. — B..., Marie, 46 ans, hémiplégie droite, avec aphasie récente. Dix jours après l'entrée de la malade, le membre inférieur droit, puis le membre inférieur gauche, puis le membre supérieur droit, se refroidissent et se cyanosent; les pulsations artérielles se suppriment. Il survient un collapsus graduel auquel la malade succombe après une longue agonie. Aucun signe d'affection broncho-pulmonaire.

Autopsie 10 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Thrombose de l'aorte ascendante. Poumons sains. L'examen macroscopique du cerveau n'y révèle aucune altération.

Cultures :

Souris, meurt, en 36 heures, de septicémie pneumococcique.

Gélose : staphylocoque doré, streptocoque pyogène prédominant, b. coli.

T. Liborius, b. coli, streptocoque prédominant.

Cobaye, 557 grammes, ne contracte pas la tuberculose.

Conclusions. — Le poumon renferme un mélange bactérien : staphylocoque doré, streptocoque, pneumocoque, b. coli.

Obs. XIX. — C..., Jacques, 56 ans, entré à l'hôpital avec une ascite libre considérable. Ponctionné à diverses reprises, le malade se cachectise de plus en plus et meurt après une agonie très lente.

Autopsie 35 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. — Carcinome en nappe de l'estomac, sans métastase. Ascite abondante, sclérose du mésentère, rien à noter aux poumons.

Cultures :

Souris, reste vivante.

Cobaye, 485 grammes, ne contracte pas la tuberculose.

T. Liborius : néant.

Gélose : 4 colonies de staphyl. doré ; nombreuses colonies d'un petit bacille mobile, donnant, sur gélose, de petites colonies blanchâtres, troublant peu le bouillon, ne poussant pas en gélatine à la température ordinaire, non pathogène pour la souris.

Conclusions. — Staphylocoque doré et petit bacille non pathogène, indéterminé.

Obs. XX. — F..., Catherine, 16 ans, entre avec des brûlures étendues et profondes. Vomissements bilieux, hémoglobinurie. Décès 1 jour 1/2 après l'accident.

Autopsie, 32 heures après la mort. Poumons sains.

Cultures :

Souris, morte en 24 heures (dans le sang du cœur, pneumocoques et rares streptocoques).

T. Liborius. Colonies assez nombreuses de streptocoques (six, repiquées, repoussent toutes en gélatine).

Gélose. Streptocoques nombreux, pneumocoques, sarcine blanche.

Conclusions. — Mélange microbien : streptocoque pyogène, pneumocoque, sarcine.

Obs. XXI. — M..., Gérard, 46 ans, anémie pernicieuse progressive, agonie très lente.

Autopsie 10 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. Anémie de tous les tissus, stéatose du cœur et des reins, poumons indemnes.

Cultures :

Souris morte en 24 heures, dans le sang, pneumocoques nombreux, quelques b. coli.

T. Liborius. B. coli.

Gélose. B. coli, pneumocoques.

Conclusions. — Mélange bactérien : pneumocoque et b. coli.

Obs. XXII. — L..., Victorine, 52 ans, paralysie agitante, 3 jours avant la mort, la température monte graduellement ; elle atteint 40° C. et le décès survient. On ne constate rien à l'appareil respiratoire.

Autopsie 20 heures après la mort.

Diagnostic anatomique. Congestion de la moelle et des méninges. Rien aux poumons.

Cultures :

Souris, meurt en 36 heures de septicémie pneumococcique pure.

Gélose, 3 espèces pneumocoques rares ; staphyl. doré, b. coli (plus abondantes).

Tube Liborius, 10 colonies de b. coli.

Conclusions. — Mélange bactérien : pneumocoque, b. coli et staphylocoque doré.

On remarquera que, dans ces cinq dernières observations, où l'autopsie a été faite à une époque plus ou moins éloignée de la mort, mais où l'agonie a été longue, les voies respiratoires renfermaient une flore complexe, variée d'ailleurs suivant les cas.

Nous rapportons enfin une dernière observation qui nous fait toucher du doigt une cause d'erreur dans l'analyse bactériologique du poumon.

Obs. XXIII. — Il s'agit d'un homme de 40 à 50 ans, bien portant d'habitude, vivant seul et trouvé mort, un matin, chez lui.

L'autopsie est faite par les médecins légistes du parquet, au moins 24 heures après le décès. On ne constate aucune lésion à l'autopsie, à part des ecchymoses pleurales, sous-péricardiques et gastriques et de l'œdème pulmonaire. Nous recevons un morceau de poumon.

Cultures :

Souris meurt en 18 heures par septicémie colibacillaire.

Gélose, bouillon, tube Liborius : culture pure et abondante de b. coli.

Or on a trouvé, dans la trachée et les bronches des débris alimentaires nombreux et le diagnostic, porté par le parquet, a été précisément celui de mort par asphyxie.

Le b. coli, saprophyte très répandu, a été introduit dans les voies respiratoires par les débris alimentaires, ou bien, parti de l'intestin, il a envahi les voies sanguines à la faveur de l'asphyxie, ainsi que cela a été démontré expérimentalement par Würtz[1] chez le lapin.

Nous avons suffisamment insisté, à propos de chaque cas particulier, sur la valeur des renseignements que nous fournissait son étude, pour que nous soyons dispensé d'un commentaire détaillé.

A considérer, dans leur ensemble, les observations que nous avons rapportées, nous y retrouvons tout d'abord la confirmation d'un fait que nous avaient appris nos recherches expérimentales, à savoir que, dans les conditions habituelles, il ne se fait pas une propagation cadavérique de la

1. Wurtz, *C. R. Société de biologie*, nos 39 et 40, 1892.

flore des parties supérieures jusqu'aux parties profondes des voies respiratoires. Le temps qui sépare la mort du moment de l'autopsie n'a pas paru influencer le résultat des examens bactériologiques. Bien entendu, nous réservons toujours la question de la réduction possible des espèces microbiennes et nous n'entendons pas poser des règles absolues qui ne sont pas de mise en biologie parce que les contingences y sont trop nombreuses.

Nous avons étudié bactériologiquement le poumon de 23 cadavres. Ils doivent être partagés en deux catégories.

Dans la première, se placent les observations réalisant, pour ainsi dire, les conditions expérimentales idéales. Il s'agit de personnes en état de santé au moins relative et succombant brusquement, sans agonie. Ces observations sont au nombre de six.

Deux fois, c'est-à-dire dans le tiers des cas, le poumon est stérile; dans les observations restantes, il renferme des germes pathogènes, une fois le streptocoque, trois fois le pneumocoque virulent. On pourra dire que ces germes sont le reliquat d'une affection antérieure sur laquelle nous ne sommes pas renseigné.

Cette objection, en outre de son caractère hypothétique, est dénuée de valeur. Le fait essentiel est que les personnes avaient toutes les apparences de la santé et que leurs poumons ne présentaient aucune lésion macroscopiquement appréciable.

Dans les autres observations (la dernière étant mise à part), il s'agit de malades indemnes de toute localisation pulmonaire morbide, ne mourant pas subitement, mais après une agonie plus ou moins longue.

Jamais nous n'y avons trouvé le poumon stérile. Quelquefois il ne renfermait qu'une espèce pathogène (pneumocoque le plus souvent, streptocoque); d'autres fois la flore était variée.

Or, d'une façon moyenne, la première éventualité s'est surtout rencontrée dans les cas où l'agonie du malade avait été courte; la seconde, dans les cas où elle s'était prolongée.

Il nous paraît donc parfaitement admissible, sans que

nous prétendions que ce soit là le seul facteur en cause, que, pendant la période agonique, c'est-à-dire pendant les heures où l'activité cellulaire s'éteint graduellement, où, à la faveur de la disparition progressive de la sensibilité nerveuse et de l'énergie musculaire, les produits de sécrétion des voies supérieures peuvent stagner et même descendre jusqu'aux fines ramifications, il nous paraît admissible que les bactéries peuplant la gorge et la trachée, se développent au sein du parenchyme pulmonaire.

En ce moment peut-être, après la mort en tout cas, ces bactéries envahissantes se multiplient inégalement ; il se fait un travail de réduction, d'uniformisation microbienne, au profit des espèces les mieux adaptées au milieu cadavérique : C'est ainsi que, dans bon nombre de nos observations, le B. coli, qu'il soit arrivé sur place par continuité ou par la voie sanguine, prédomine ou même se trouve seul dans les cultures.

Un fait important et incontestable, c'est la présence, dans la plupart des poumons sains, de microbes pathogènes habituels dans la pathologie des voies respiratoires, alors que leur pénétration agonique peut être exclue avec certitude, dans certains cas, et paraît bien improbable, dans d'autres.

Nous ne sommes plus au temps où l'on admettait que la présence des bactéries pathogènes était une cause efficiente et suffisante de la plupart des maladies infectieuses.

Dans la genèse des affections inflammatoires des bronches et du poumon, par exemple, le rôle des causes adjuvantes telles que le refroidissement, la fatigue, le surmenage, l'inhalation de vapeurs irritantes, n'est plus contesté par les bactériologistes.

En ce qui concerne la pneumonie, l'opinion dominante est résumée dans les lignes suivantes que nous empruntons à une leçon récente de H. Roger[1] : « La pneumonie, par « exemple, est une maladie infectieuse provoquée par un « microbe qui se trouve fréquemment dans la bouche des

1. H. Roger, Introduction à l'étude de la médecine (*Presse médicale*, 1897, 18 novembre, p. 258).

« individus bien portants: tant que l'organisme est à l'état « normal, le microbe ne peut se développer. Survienne une « cause banale qui diminue la résistance, une fatigue, un « coup de froid, l'inhalation de vapeurs irritantes, le microbe, « jusque-là inoffensif, deviendra pathogène. »

Cette manière de voir est d'ailleurs adoptée pour toutes les infections broncho-pulmonaires.

Elle présente néanmoins un côté peu satisfaisant.

Comment comprendre en effet que les infections morbides que nous avons citées provoquent une multiplication de microbes pathogènes dans des points de l'organisme qui seraient antérieurement stériles?

Le mécanisme de leur extension si rapide, depuis la bouche jusqu'aux alvéoles, ne semble-t-il pas bien obscur?

Si l'on admet au contraire — et les faits que nous avons produits le démontrent — que ces mêmes microbes pathogènes se retrouvent fréquemment, à l'état normal, dans la profondeur des voies respiratoires, on conviendra que les choses sont infiniment plus compréhensibles.

Si maintenant nous cherchons à savoir quelles sont les espèces qui constituent ce que l'on pourrait appeler, sans attacher à cette expression un sens absolu, la flore normale du poumon, nous sommes frappés de la prédominance du pneumocoque.

Sur 20 observations (les observations I, IV,.XXIII n'entrent pas en ligne de compte) nous le rencontrons 10 fois. Or cette statistique ne doit pas être prise en bloc. Nous avons exposé les raisons pour lesquelles les faits où l'on peut incriminer une invasion organique n'ont qu'une valeur relative. Si nous nous en tenons aux observations qui indiquent une flore monobactérienne (celles où on ne trouve que le b. coli étant naturellement exclues) nous voyons que, sur 8 cas, le pneumocoque se rencontre cinq fois. Il nous apparaît donc comme le parasite le mieux adapté au terrain pulmonaire.

Après lui, vient le streptocoque pyogène que l'on trouve 9 fois dans l'ensemble et 3 fois isolé, sans association.

Quant aux staphylocoques, ils sont plus rares et jamais nous ne les avons trouvés seuls.

D'après les faits que nous avons observés, les saprophytes vulgaires (sarcines, staphylococcus albus non liquefaciens, bacilles ou cocci indéterminés) ne paraissent occuper aucune place dans le parasitisme normal du poumon sain. Lorsqu'on les trouve, on peut expliquer leur présence par une invasion secondaire agonique.

Enfin la recherche du bacille tuberculeux, que nous avons tentée 11 fois, a toujours été infructueuse.

En résumé, comme conclusion de cette étude de la flore microbienne, les voies respiratoires inférieures normales à l'autopsie, nous nous croyons fondé à émettre les propositions suivantes :

1° *Les voies respiratoires inférieures, chez l'homme sain, peuvent être stériles.*

2° *Fréquemment, dans des poumons indemnes de toute altération morphologique apparente, on rencontre des espèces pathogènes le plus souvent isolées.*

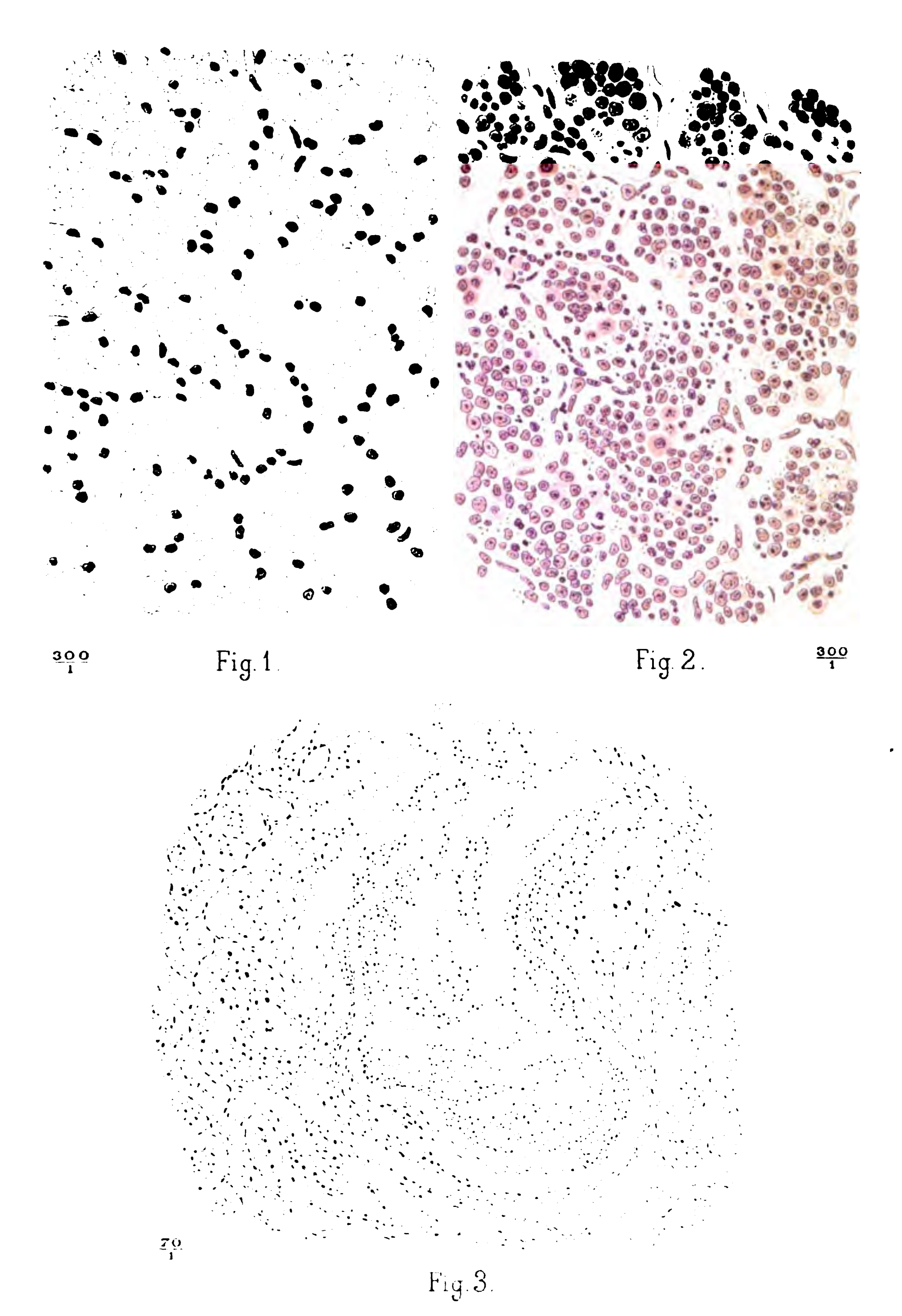
3° *Ces espèces pathogènes sont précisément celles qui sont considérées comme les agents habituels des diverses infections broncho-pulmonaires, à savoir, par ordre décroissant de fréquence, le pneumocoque, le streptocoque, plus rarement les staphylocoques.*

4° *Il est probable que, pendant les derniers temps de la vie, à la faveur de l'agonie et proportionnellement à la longueur de celle-ci, il se fait une extension de la flore des voies aériennes supérieures jusque dans les parties profondes de l'arbre respiratoire. C'est là un fait dont on doit tenir compte dans l'analyse bactériologique du poumon à l'autopsie.*

5° *Dans les conditions habituelles, cette extension ne se fait pas après la mort.*

6° *Chez l'homme comme chez les animaux, il peut se produire, après la mort, une réduction des espèces microbiennes primitivement associées au sein du tissu pulmonaire.*

7° *Dans le poumon sain on ne rencontre pas le bacille tuberculeux.*



$\frac{300}{1}$ Fig. 1.

Fig. 2. $\frac{300}{1}$

$\frac{70}{1}$

Fig. 3.

A. Karmanski, ad. nat. del. & lith. Masson & Cie Editeurs. Impies Lemercier, Paris.

II

LES POISONS DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN

(TROISIÈME MÉMOIRE [1])

RECHERCHES SUR LA PNEUMONIE TUBERCULEUSE

Par M. le Dr **Jules AUCLAIR**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

PLANCHE X.

I

Après les beaux travaux de Grancher[1], de Thaon[2] et de toute l'école anatomo-pathologique française; après la découverte de l'inoculabilité de la tuberculose par Villemin, et celle du bacille par R. Koch, l'unité de la phtisie semblait définitivement établie.

Depuis quelques années cependant, tend à revivre, au nom même de la bactériologie, le dualisme ancien de Virchow.

Il n'est plus question, sans doute, de rejeter du cadre de la tuberculose la pneumonie caséeuse; mais les poussées pneumoniques pérituberculeuses, la pneumonie banale ne seraient pas le fait du bacille de Koch, mais d'infections surajoutées, le bacille tuberculeux envahirait secondairement ces régions hépatisées, pour en amener la caséification.

1. Les conclusions de ce mémoire ont été exposées à l'*Académie de médecine*, dans la séance du 19 juillet 1898, par notre maître, M. le professeur GRANCHER.

2. J. GRANCHER, Étude sur le tubercule et la pneumonie caséeuse (*Arch. de physiol.*, 1872, p. 624); — Unité de la phtisie (thèse de Paris, 1873).

3. THAON, Recherches sur l'anatomie pathologique de la tuberculose (thèse de Paris, 1873).

Les travaux de R. Koch[1], de Czaplewsky[2], de Cornet[3], en montrant les nombreux microbes associés aux bacilles tuberculeux, dans les crachats des phtisiques, ont été le point de départ de ce nouveau dualisme.

Samter[4], ayant rencontré le coccus pneumonicus de Friedländer en même temps que le bacille de Koch dans l'expectoration d'un phtisique, attribue les lésions pneumoniques trouvées à l'autopsie, autour des lésions de tuberculose ancienne, à l'action du premier microbe.

Biedert et Siegel[5] admettent qu'en dehors de la granulation miliaire, tout noyau tuberculeux est constitué au début par une inflammation simple.

Ziegler[6], Strümpell[7] pensent aussi que la plupart des poussées inflammatoires qui s'observent autour des foyers tuberculeux ramollis seraient le fait non du bacille tuberculeux, mais de microcoques phlogogènes contenus dans les cavernes.

En France, Mosny[8], Aviragnet[9], Marfan[10] professent la même doctrine. Aviragnet est particulièrement affirmatif.

Pour lui, le bacille de Koch est incapable de produire *l'hépatisation*, et quand celle-ci existe autour des lésions tuberculeuses, elle est l'œuvre de microbes surajoutés : le pneumocoque, le streptocoque; la pneumonie caséeuse a été d'abord une pneumonie banale avant de devenir tuberculeuse.

Ortner[11], dans un mémoire très documenté, fait sous la

1. R. Koch, Die Aetiologie der Tuberculose (*Mittheil. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, 1884, Bd 2, p. 33).
2. Czaplewsky, *Die Untersuchung der Auswurfs auf Tuberkelbacillen*, Iéna, 1891, p. 67.
3. Cornet, Ueber Mischinfection der Lugentuberkulose (*Wiener med. Wochenschr.*, 1892, n°s 19 et 20).
4. Samter, cité par J. Grancher et Hutinel (*Dict. Dechambre*, art. « Phtisie », p. 598.)
5. Biedert et Siegel, cités par les mêmes, même ouvrage, p. 633.
6. Ziegler, *Lehrbuch der pathol. Anatomie*, 7e éd. 1892, Bd 2, p. 697.
7. Strumpell, Ueber das Fieber bei der Lungentuberculose und seine prognostiche Bedeutung (*Münch. med. Wochensch.*, 1892, p. 890).
8. Mosny, Étude sur la broncho-pneumonie (thèse de Paris, 1891, p. 109)
9. Aviragnet, *De la tuberculose chez les enfants*, p. 69 et suiv.
10. Marfan, art. « Phtisie pulmonaire » *in Traité de médecine* de Charcot, Bouchard et Brissaud, t. 4, 1893, p. 748.
11. Ortner (Norbert), *Die Lungentuberculose als Mischinfection*, Vienne et Leipzig, chez Braumüller, 1893.

direction de Weichselbaum, distingue dans les poumons des phtisiques deux processus pathologiques : la formation de tubercules et le développement des lésions pneumoniques. Ces deux processus diffèrent au point de vue histologique aussi bien qu'au point de vue étiologique. Les lésions pneumoniques si fréquemment observées dans la phtisie pulmonaire sont engendrées par le microbe de la pneumonie, les tubercules par le bacille de la tuberculose.

Ce retour à la conception ancienne de Virchow s'appuie en somme sur trois ordres de faits : le manque ordinaire d'hépatisation autour des lésions tuberculeuses, la présence de microbes étrangers dans les zones hépatisées; l'absence assez fréquente de bacille de Koch au milieu des régions atteintes de pneumonie.

Le premier argument est sans valeur, car il y a longtemps que Cornil, Grancher, Renaut (de Lyon), Bard, Thaon, Riel, ont signalé l'alvéolite fibrino-catarrhale dans les broncho-pneumonies tuberculeuses. Le deuxième n'a pas une portée bien plus grande : la présence de pneumocoques et de streptocoques dans les régions hépatisées est moins fréquente qu'on semble vouloir le dire, elle n'a pas été constatée par A. Fränkel et Troje, Straus; quand ces microbes existent, ils sont ordinairement le fait d'une infection agonique, ou dénués de virulence.

Quant au troisième argument, l'absence assez fréquente du bacille de Koch dans les foyers hépatisés, il paraît *a priori* plus important. Cependant A. Fränkel et Troje, partisans convaincus de l'unité bactériologique de la phtisie, y ont répondu par une ingénieuse hypothèse : ils admettent que le processus pneumonique peut être provoqué, à défaut du bacille lui-même, par les produits de sécrétion du bacille provenant des tubercules avoisinants.

Dans l'étude qui va suivre, nous pensons établir définitivement la réalité de cette hypothèse.

II. — ÉTHÉRINE HUMAINE EN INJECTIONS TRACHÉALES

Nous savons qu'il existe dans le bacille tuberculeux humain une toxine capable de produire la suppuration et la dégénérescence caséeuse des tissus. Nous l'avons étudiée ailleurs[1] sous les noms d'éthéro-bacilline, de chloroformo-, de xyléno- et de benzino-bacilline. Ces derniers termes ont le mérite d'indiquer l'origine du poison et le corps qui sert à l'extraire, cependant nous leur substituerons désormais les noms plus simples d'*éthérine*, de *chloroformine*, de *xylénine* et de *benzinine*. Nous aurons surtout en vue ici l'éthérine humaine.

A la suite d'injection sous-cutanée d'éthérine ou de chloroformine chez le lapin et le cobaye, nous avons été frappé de l'inflammation produite par ces poisons.

Avant la formation de l'abcès caséeux et du chancre, on observe souvent, surtout quand la dose inoculée est considérable, et dès le lendemain même de l'inoculation, une réaction locale violente caractérisée par une induration parcheminée, étalée en forme de plastron. A cette induration succède souvent, dans les jours qui suivent, une eschare sèche, noirâtre. Bien qu'aucune coupe histologique n'ait été pratiquée dans ces zones indurées, nous avons cru pouvoir rapprocher ce processus de l'épiploïte fibrino-catarrhale observée par Renaut, de Lyon, et H. Martin, à la suite de l'injection de matière tuberculeuse. Si cette hypothèse était exacte, l'*inoculation intra-trachéale* d'éthérine humaine devait amener l'hépatisation du poumon. L'expérience a confirmé nos prévisions.

Le manuel opératoire à suivre est des plus simples; nous ne nous attarderons pas à le décrire longuement. L'animal est fixé sur le dos; la peau de la région antérieure du cou, débarrassée de ses poils par le ciseau et le rasoir, est lavée à l'aide d'une solution antiseptique. On fait une inci-

1. J. AUCLAIR, Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain; essais de vaccination et de traitement (thèse doct., Paris, 1897); — Les poisons du bacille tuberculeux humain (deuxième mémoire), la dégénérescence caséeuse (*Revue de la tuberculose*, n° 2, juillet 1898, p. 97 et suiv.).

sion longitudinale de 2 cent. 1/2 à 3 centimètres. La trachée mise à nu est soulevée sur une sonde cannelée. L'injection à l'aide de la seringue chargée du produit à inoculer se fait alors facilement. L'aiguille doit ponctionner la trachée non pas perpendiculairement mais obliquement de haut en bas. Sans cette précaution, on risquerait de perforer la paroi postérieure de la trachée et de pousser l'injection dans l'œsophage ou le tissu cellulaire. L'inoculation doit être faite doucement, en plusieurs temps, pour ainsi dire, surtout quand la quantité du liquide à inoculer est considérable. En opérant trop précipitamment, on pourrait amener l'asphyxie de l'animal.

L'opération terminée, quelques points de suture ramènent au contact les tissus sectionnés.

A la suite d'injection trachéale d'éthérine humaine, les lésions pulmonaires varient suivant les doses inoculées et la rapidité de la mort de l'animal.

Si la dose est considérable — 65 milligrammes chez le cobaye, dilués dans 3 cent. cubes d'eau stérilisée — la mort peut survenir en 24 à 36 heures. A l'autopsie, les poumons présentent l'aspect caractéristique de l'hépatisation au 1er degré ; les îlots hépatisés sont répartis dans toute l'étendue des poumons, avec une prédominance marquée aux bases. Des fragments pris au niveau des régions malades plongent immédiatement sous l'eau; la surface de section en est granuleuse, rouge foncé, avec des points grisâtres.

Après fixation dans l'alcool et inclusion dans la paraffine, on voit sur des coupes histologiques colorées par l'hématéine-éosine, la méthode de Weigert ou la thionine les lésions suivantes : la plupart des alvéoles sont remplis d'exsudats fibrineux formant des mailles, des réseaux très élégants. Des cellules rondes plus ou moins nombreuses et quelques globules rouges sont répandus au milieu de la fibrine. Les territoires d'inflammation sont manifestement ordonnés par rapport aux bronches. L'épithélium de ces dernières est en partie desquamé, leur lumière est occupée par de nombreuses cellules épithéliales et embryonnaires Les parois bronchiques sont légèrement infiltrées de cellules

rondes. Les alvéoles en contact immédiat avec la bronche sont le siège d'un processus catarrhal intense, tandis que les réseaux fibrineux dont nous avons parlé dominent dans les alvéoles plus éloignés. Les gros vaisseaux sont thrombosés, et autour d'eux existent des manchons de cellules embryonnaires (voir fig. I).

Quand l'animal survit plus longtemps à la première inoculation — 15 à 20 jours — les lésions ont un aspect un peu différent; l'hépatisation grise remplace l'hépatisation au premier degré, dans la plupart des foyers.

A la coupe, l'état granuleux est moins net. Histologiquement, les lésions sont encore manifestement ordonnées par rapport aux bronches. La lumière de ces dernières est remplie de cellules épithéliales desquamées et de cellules rondes; leurs parois sont envahies, dissociées par des cellules embryonnaires. En certains points, ces derniers éléments forment dans la paroi bronchique de véritables petits abcès en miniature.

Les alvéoles les plus rapprochés de la bronche sont le siège d'un processus catarrhal très accusé. On y voit de nombreuses cellules rondes et quelques cellules endothéliales desquamées. Le protoplasma de ces dernières est granuleux, mal coloré; par endroits le noyau laisse échapper sa chromatine. Dans les alvéoles plus éloignés, quelques réseaux fibrineux se mêlent à l'élément cellulaire, mais tandis que chez l'animal qui succombe rapidement, le processus fibrineux domine le processus catarrhal, ici, c'est le contraire que l'on observe (voir fig. 2).

Quand l'éthérine humaine est inoculée à des animaux vigoureux, par doses fractionnées et répétées, la survie peut se prolonger plusieurs mois, et les lésions pulmonaires constatées à l'autopsie revêtent l'aspect classique de la pneumonie caséeuse lobaire. Un lapin du poids de 3 kilog. 500 reçoit dans l'espace de 2 mois et demi en 4 injections successives, près de 60 centigrammes d'éthérine humaine; nous avons constaté, à l'autopsie, les lésions suivantes : les deux poumons sont intéressés, mais avec prédominance du côté du poumon droit. Les trois lobes de ce poumon sont

hépatisés en totalité, leur volume est triple du volume normal. A la coupe, les lobes inférieur et moyen présentent l'aspect de l'hépatisation grise, avec noyaux caséeux abondants ; au lobe supérieur, l'hépatisation, très nette, est cependant moins avancée. Les bronches sont remplies de pus caséeux, le poumon gauche présente des noyaux jaunâtres, caséeux, disséminés dans toute l'étendue du parenchyme ; vers le hile, se voit une caverne capable de contenir une petite noisette.

Sur des préparations pratiquées avec différentes parties du poumon droit, les lésions de l'hépatisation grise sont très accusées.

Les alvéoles sont remplis de cellules embryonnaires et de cellules épithéliales desquamées, à un ou plusieurs noyaux. Certains noyaux, en train de se fragmenter, laissent échapper leur chromatine. Plusieurs cellules sont en dégénérescence caséeuse manifeste, mais cette dernière lésion est particulièrement marquée dans certaines régions. Là, parois et cavités alvéolaires sont envahies par des masses de cellules à contours mal définis, à noyaux ne se colorant presque plus. En se fusionnant par leurs bords, ces cellules forment des masses d'aspect vitreux, que parcourent en tous sens des craquelures (voir fig. 3).

On retrouve nettement dessinée ici la lésion décrite autrefois par M. Grancher sous le nom de dégénérescence vitreuse et qui représente le stade avant-coureur de la dégénérescence caséeuse.

Les bronches sont altérées, leur lumière est remplie de cellules en dégénérescence caséeuse, leurs parois sont infiltrées de nombreuses cellules rondes ; les cartilages sont altérés, plusieurs capsules sont vides, d'autres renferment des cellules en train de se diviser.

Les vaisseaux entourés d'un manchon de cellules rondes sont thrombosés, l'endothélium est desquamé.

Avec l'éthérine humaine, en injections trachéales, nous n'avons jamais constaté la formation de cellules géantes bien nettes. Celles-ci existent au contraire, nombreuses, volumineuses et pouvant renfermer jusqu'à 30 noyaux, quand on injecte de la chloroformine. Nous ne nous appesantirons

pas aujourd'hui sur l'étude de cette substance en injections trachéales, nous y reviendrons dans au prochain travail.

Les lésions que nous venons d'étudier sont-elles le fait de la substance injectée? A cela, aucun doute ne nous paraît possible.

Immédiatement après la mort de chaque animal, nous avons procédé à son autopsie. Dans tous les cas, plusieurs tubes d'agar ont été ensemencés avec des fragments puisés en différents points du poumon, et de préférence, au niveau des régions les plus atteintes; nos tubes mis à l'étuve à 37° n'ont jamais donné lieu à aucune végétation. Dans un cas, les grosses bronches étaient pleines de pus caséeux; de nombreux ensemencements ont été faits avec le détritus caséeux, tous sont restés stériles.

De ce travail, une conclusion générale se dégage, c'est que, contrairement à ce que l'on a écrit, dans ces dernières années, la pneumonie pérituberculeuse, à tous ses stades, n'est pas le fait d'une infection secondaire, mais du bacille de Koch. Ce bacille agit, en partie du moins, par une toxine, l'*éthérine*, et celle-ci, diffusant à distance du bacille, peut provoquer des lésions pneumoniques là où bactériologiquement le bacille de Koch est absent. Nous voilà, de ce fait, ramené à l'hypothèse de A. Fränkel et Troje, hypothèse qui nous semble entrer désormais dans le domaine des faits démontrés.

Pouvons-nous aller plus loin, et donner la raison, ici de l'absence de pneumonie autour des lésions tuberculeuses, là de sa présence? Nous ferons d'abord remarquer, en nous appuyant sur l'autorité de notre maître, M. Grancher[1], que cette pneumonie est beaucoup plus fréquente que ne le supposent certains auteurs. La vérité, c'est que souvent elle est très effacée et qu'il faut l'emploi du microscope pour en déceler la présence. Que si elle est absente ou réduite à son minimum dans la granulie, on peut en donner plusieurs raisons : la première, c'est que, la granulie étant généralement le résultat d'une infection hématogène, les poisons de l'hépatisation sont pris en grande partie par le courant cir-

1. J. Grancher, Communication orale.

culatoire, et leur effet devient nul ou très atténué. En second lieu, nous avons déjà démontré que les poisons caséifiants et de l'hépatisation étaient les mêmes, or nous savons qu'ils sont surtout sécrétés par des bacilles à développement lent; cette lenteur du développement n'est pas le cas dans la tuberculose miliaire aiguë.

Nous terminerons ce mémoire par les deux conclusions suivantes :

La pneumonie tuberculeuse à tous ses stades : hépatisation fibrineuse, catarrhale, dégénérescence caséeuse, est le fait du bacille de Koch et non de microbes surajoutés.

Cette pneumonie est provoquée par un poison spécial sécrété par le bacille; ce poison peut être extrait à l'aide de l'éther; dilué dans l'eau stérilisée et injecté dans la trachée au cobaye et au lapin, il produit toutes les lésions de la pneumonie tuberculeuse.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES

L'éthérine humaine en injections intra-trachéales.

A. — CHEZ LE COBAYE

1° Le *16 avril 1898*, un cobaye reçoit dans la trachée *65 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 3 cm. cubes d'eau stérilisée.

Le *18 avril*, 36 heures après l'inoculation, le cobaye meurt.

Autopsie le jour même : le poumon gauche présente dans toute sa hauteur, mais plus particulièrement à la base, des zones étendues de broncho-pneumonie; le poumon droit présente des lésions semblables, mais moins étendues. A la palpation, il n'y a pas de crépitation au niveau des lésions; le parenchyme pulmonaire est dense, hépatisé. Sur une coupe, le poumon est uniformément rouge, avec quelques points blanchâtres; la surface de section est granuleuse. Des fragments pris au niveau des régions hépatisées plongent sous l'eau.

Les autres organes paraissent sains.

Plusieurs tubes d'agar sont ensemencés avec la pulpe du poumon puisée de préférence au niveau des régions les plus atteintes, puis mise à l'étuve à 37°. Après plusieurs jours, ils n'ont donné lieu à aucune végétation.

Fixation des pièces par l'alcool, inclusion dans la paraffine, coloration par l'hématéine-éosine, la méthode de Weigert, la thionine.

Lésions microscopiques : le plus grand nombre des alvéoles sont

remplis de fibrine formant des mailles élégantes et serrées; au milieu d'elles se voient des globules blancs et des cellules endothéliales desquamées et quelques globules rouges. Tous ces éléments sont plus ou moins abondants suivant les points. Les parois alvéolaires sont épaissies et infiltrées de cellules embryonnaires. Certains alvéoles sont remplis par des exsudats albumineux, d'autres par des cellules embryonnaires. Les bronches sont légèrement dilatées. Dans leur intérieur se voient des masses composées de cellules desquamées et de cellules embryonnaires. Leurs parois épaissies sont infiltrées de cellules rondes, surtout en certains points, où elles forment de petits abcès en miniature. Les bronches paraissent commander le territoire d'irritation; les alvéoles qui les entourent sont surtout riches en cellules embryonnaires dans leur intérieur, les réseaux fibrineux dominent, au contraire, dans les alvéoles plus éloignés.

Les vaisseaux sont dilatés, les veines thrombosées, leurs parois sont infiltrées de cellules rondes.

2° Le *5 avril 1898*, un cobaye reçoit dans la trachée *60 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 2 cm. cubes d'eau stérilisée.

Le *21 avril*, il reçoit, par la même voie, *30 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée. Vingt-quatre heures après cette dernière inoculation, le cobaye meurt. L'autopsie est pratiquée séance tenante, des tubes d'agar ensemencés avec les poumons malades et mis à l'étuve restent stériles.

Lésions macroscopiques : le poumon *droit* présente dans toute sa hauteur, mais plus accusés à la base, des foyers de broncho-pneumonie dont l'étendue égale celle d'une pièce de 20 centimes ou de 50 centimes. Ces foyers ont un aspect brun jaunâtre. Leur surface de section est brune avec des points grisâtres; on aperçoit çà et là des points jaunâtres, d'aspect caséeux. La surface de la coupe offre un aspect granité. Au poumon gauche, les lésions ont le même aspect, mais sont beaucoup plus accusées; tout le lobe inférieur est transformé en une masse grisâtre, dure, rénitente, analogue à la pneumonie caséeuse.

Les fragments des deux poumons pris au niveau des régions hépatisées plongent dans l'eau.

Les bronches contiennent un noyau purulent, caséeux, en certains points.

Les autres organes paraissent sains.

Lésions histologiques : le plus grand nombre des alvéoles sont remplis par des cellules embryonnaires abondantes, dont les noyaux sont bien colorés. C'est surtout autour des bronches que les nodules embryonnaires sont considérables; dans les points plus éloignés des bronches, les cellules embryonnaires diminuent de quantité et les alvéoles sont occupés par du réticulum fibrineux englobant quelques globules rouges.

Les bronches sont légèrement dilatées; leur lumière est occupée par

des masses formées de globules blancs et d'épithélium desquamé ; dans la tunique externe, il y a une infiltration considérable de cellules embryonnaires. Il en est de même autour des bronches, et nous avons noté que les alvéoles les plus atteints étaient ceux qui entouraient immédiatement les bronches. Les parois des vaisseaux sont épaissies, infiltrées de cellules rondes : tout autour d'eux, ces cellules forment de véritables manchons. La lumière des vaisseaux est occupée par un coagulum formé de fibrine et de globules rouges.

En somme, dans cette observation, la lésion est plus accentuée que dans la première ; l'hépatisation grise domine l'hépatisation au premier degré.

3° Le *6 avril 1898*, un cobaye du poids de 580 grammes reçoit dans la trachée *30 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube 1/2 d'eau stérilisée.

Le *21 avril 1898*, nouvelle inoculation trachéale avec *40 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée.

Le *23 mai*, 3e inoculation dans la trachée de *25 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée.

Le *20 juin*, dernière inoculation, dans la trachée, avec *50 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée.

Le *21 juillet*, ce cobaye a maigri beaucoup, il est très anhélant, surtout après une course précipitée dans sa cage.

Le *19 août 1898*, mort. Autopsie : amaigrissement très accusé ; le ventre est étalé et, à son ouverture, on trouve dans la cavité péritonéale environ 2 cuillerées à bouche d'un liquide citrin. Le foie ne présente pas de lésions à l'œil nu ; les reins sont un peu pâles, petits ; le foie aussi est diminué de volume ; la rate paraît saine.

Poumons : les lésions sont surtout accusées aux deux sommets, contrairement à ce que l'on constate habituellement. A ce niveau, le poumon est le siège d'une broncho-pneumonie caséeuse très nette ; les lobules sont nettement dessinés sous la plèvre, ils ont une coloration jaunâtre ; des fragments de l'organe pris à ce niveau plongent sous l'eau immédiatement. Les lobes inférieurs sont volumineux, distendus par un emphysème superficiel surtout marqué le long des bords et à la base ; leur coloration extérieure est celle du poumon sain, mais à la coupe on note des foyers abondants de broncho-pneumonie caséeuse. Dans ces régions, mais surtout au niveau des lobes supérieurs, se voient, sur la coupe, des bronches dilatées pleines de pus caséeux, qui sourd à la pression. La muqueuse des bronches est enflammée, rouge ; il en est de même de la muqueuse de la trachée. A la jonction des parties cervicale et thoracique de cette dernière se voit un magma de pus caséeux.

Des coupes histologiques sont pratiquées avec les différentes parties malades du poumon. Dans les régions où la broncho-pneumonie ordinaire domine, les lésions sont manifestement ordonnées par rapport

aux bronches; autour de celles-ci, les alvéoles sont remplis de cellules rondes et endothéliales; dans les alvéoles plus éloignés se voient des granulations de fibrine très abondantes; ces granulations représentent vraisemblablement les réseaux fibrineux signalés dans les observations précédentes, réseaux qui, avec le temps, se sont fragmentés.

Dans les points où la broncho-pneumonie caséeuse domine, on trouve au microscope le plus grand nombre des alvéoles remplis de cellules endothéliales desquamées mêlées à quelques cellules embryonnaires. Certaines de ces cellules endothéliales sont en train de se confondre par leur bord, et donnent ainsi l'apparence de cellules géantes avec un plus ou moins grand nombre de noyaux. Les parois alvéolaires sont épaissies.

En d'autres points, de préférence autour des bronches, se voient des zones de dégénérescence vitro-caséeuse. Les vaisseaux sont thrombosés; autour de leur paroi, nombreuses cellules rondes formant de véritables manchons.

Les bronches qui sont le centre du travail inflammatoire ont leur lumière remplie de cellules rondes et de cellules épithéliales, en dégénérescence caséeuse; leur épithélium est desquamé et infiltré de cellules embryonnaires; celles-ci s'insinuent aussi entre les différents éléments des parois bronchiques, et forment des amas autour de celles-ci.

Trois tubes d'agar sont ensemencés avec la pulpe du poumon, dans les points les plus atteints, puis mis à l'étuve; 2 jours après, il ne s'est produit aucune végétation.

B. — CHEZ LE LAPIN

1° Le *22 janvier 1898*, un lapin reçoit dans la trachée *10 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée. Ce lapin meurt le 2 mars.

A l'autopsie, le poumon droit paraît à peu près sain à l'œil nu, sauf quelques granulations au niveau de la base, du volume d'un grain de millet; ces grains ont un aspect blanc jaunâtre caséeux.

Le poumon gauche présente le même aspect général; il n'y a pas trace d'hépatisation, mais les granulations signalées dans le poumon droit sont ici beaucoup plus considérables, les autres organes paraissent sains.

Examen histologique. — Les parois bronchiques sont infiltrées de cellules embryonnaires; tout autour des bronches, les alvéoles ont leur paroi et leur lumière envahies par les mêmes éléments.

Dans l'intérieur des alvéoles se voient, mélangées aux cellules embryonnaires des cellules endothéliales à un ou plusieurs noyaux; certains alvéoles sont remplis par des globules sanguins, mais sans trace de fibrine; les vaisseaux capillaires sont dilatés

2° Le *1er février 1898*, un lapin reçoit dans la trachée *10 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée.

Le *3 mars*, nouvelle inoculation de *10 milligrammes*.

Le *6 mars*, le lapin meurt.

Autopsie. — Les deux poumons sont très augmentés de volume ; emphysème au niveau des bords et du sommet. Dans la trachée et les bronches se voient des masses blanchâtres, épaisses, d'un aspect caséeux. Au microscope, ces masses sont formées de cellules rondes et de la matière inoculée reconnaissable à ce qu'elle reste colorée par la méthode d'Ehrlich.

Du côté des poumons, mais surtout à gauche, se voient de nombreux points jaunâtres, caséeux, du volume d'un grain de millet. Autour de ces points se trouve une zone hépatisée.

Histologiquement, les lésions pulmonaires ressemblent beaucoup à celles que nous avons décrites chez le lapin précédent. Il y a en plus, au niveau des points hépatisés, une alvéolite fibrino-catarrhale accusée.

3° Le *6 novembre 1897*, un lapin très vigoureux, du poids de 3 kg. 500 reçoit dans la trachée *45 milligrammes* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée.

Le *3 décembre*, nouvelle inoculation de 30 centigrammes d'éthérine diluée dans 2 cm. cubes 1/2 d'eau stérilisée.

Le *24 décembre*, nouvelle inoculation de *100 milligrammes*, et le 7 *janvier 1898* dernière inoculation avec *110 milligrammes*.

Le *14 janvier*, après quelques jours de dyspnée intense, le lapin meurt ; l'autopsie est pratiquée de suite après la mort.

Tous les organes abdominaux paraissent sains.

POUMONS. — Le droit est très volumineux, il adhère à la plèvre diaphragmatique et à la plèvre costale, surtout au niveau de la base, par une masse caséeuse, blanc jaunâtre, de plusieurs millimètres d'épaisseur et occupant la moitié postérieure des deux derniers espaces intercostaux, le reste de la plèvre droite, extrêmement congestionné, présente un épaississement considérable constitué par une sorte de fausse membrane rouge, très vasculaire.

Les deux plèvres viscérale et pariétale sont adhérentes entre elles, cependant on parvient à les détacher ; il n'y a pas de liquide.

Le poumon présente une dureté considérable qui augmente du sommet à la base. Toute sa partie inférieure constitue un bloc blanchâtre sur lequel les lobules pulmonaires ne se dessinent pas nettement. Dans la partie supérieure, par transparence, on voit des blocs blanchâtres analogues à ceux de la partie inférieure, mais la plèvre qui les recouvre est facilement reconnaissable.

A la coupe, l'aspect du poumon diffère suivant les régions.

A la base, toute la partie inférieure forme une masse consistante ayant environ le volume d'un petit œuf de poule. Cette masse est constituée par un bloc caséeux de consistance inégale. En certains points,

l'apparence est absolument celle d'un ganglion caséeux non ramolli ; dans d'autres, la substance ramollie peut être évacuée comme celle d'une caverne tuberculeuse et laisse dans l'intérieur du poumon plusieurs pertes de substance variant de la taille d'un grain de plomb à celle d'une petite olive, la plus volumineuse des cavités occupe environ le 1/3 inférieur du poumon, dans la partie postérieure.

Les coupes faites dans la partie moyenne du poumon montrent les mêmes masses caséeuses limitées par un bord dentelé, sinueux, tranchant par leur coloration blanchâtre sur le reste du parenchyme de coloration brunâtre et de consistance moindre. Dans ce tissu, on retrouve des points blanchâtres un peu analogues à des granulations tuberculeuses, mais moins dures, moins transparentes et donnant par le raclage une sorte de putrilage caséeux.

A la partie supérieure, la consistance est moins considérable, le poumon a une coloration différente qui rappelle celle de l'hépatisation rouge.

Le *poumon gauche* est beaucoup moins volumineux, nullement adhérent ; il est contenu dans une plèvre qui paraît saine, tant sur la paroi thoracique que sur le poumon.

Le poumon gauche est congestionné dans la partie supérieure, emphysème notable au niveau du bord antérieur.

La palpation permet de constater dans l'intérieur du parenchyme, à la partie moyenne légèrement congestionnée, des grains de consistance plus considérable. A la coupe, ces grains se montrent sous la forme de petits points nettement caséeux, de taille et de forme inégales. Cette substance caséeuse est légèrement ramollie et peut s'énucléer par pression d'une des granulations. Vers la partie moyenne, près du hile, au niveau de l'orifice de la bronche gauche, se trouve une excavation anfractueuse à parois lisses et pouvant contenir une petite noisette.

Bronches. — La droite renferme quelques débris caséeux ; la muqueuse est rouge, tuméfiée. En disséquant quelques ramifications bronchiques, dans leur longueur, on ne trouve pas de dilatation appréciable. On ne trouve pas non plus de ganglions trachéo-bronchiques hypertrophiés ou caséeux.

La bronche gauche a sa muqueuse un peu congestionnée ; elle ne présente ni dilatation, ni matière caséeuse dans son intérieur ; pas d'adénopathie.

Immédiatement après la mort de l'animal, et avant tout examen anatomique du poumon, cinq tubes d'agar sont ensemencés avec la pulpe du poumon droit. La substance ensemencée est puisée en différents endroits, soit dans les masses caséeuses, soit dans le magma des bronches. Mis à l'étuve à 37°, ces tubes ne donnent lieu à aucune végétation après plusieurs jours de séjour.

Examen histologique du poumon droit : les bronches sont remplies d'un magma caséeux ; les parois des bronches sont envahies par des

cellules embryonnaires; le cartilage montre des capsules vides de cellules, d'autres contenant des cellules en train de se diviser.

Nodules péribronchiques constitués par des anses de petites cellules dont plusieurs sont en dégénérescence caséeuse.

Les alvéoles sont remplis, les uns de fibrine, en fins réticulums, les autres de grandes cellules endothéliales desquamées à un ou plusieurs noyaux; certaines de ces cellules sont en dégénérescence caséeuse; elles sont mélangées à des cellules embryonnaires qui infiltrent aussi la paroi de l'alvéole. Quelques-unes, parmi les grandes cellules, ont un noyau irrégulier en train de se fragmenter et laissant échapper sa chromatine.

Tous les vaisseaux sont oblitérés par de la fibrine; l'endothélium des vaisseaux a généralement disparu.

On trouve çà et là des cellules assez volumineuses, mais nulle part trace de cellules géantes.

En certains points, il est impossible de reconnaître la limite des alvéoles; parois et cavités sont occupées par des amas dégénérés, mal colorés; le protoplasma des cellules, à peine teinté par les matières colorantes, se fusionne avec le protoplasme des cellules voisines. Les noyaux se colorent peu activement, surtout au centre de ces amas. L'ensemble forme des masses d'aspect homogène, vitreux, que parcourent en tout sens des craquelures.

EXPLICATION DE LA PLANCHE X

Fig. I. — Coupe d'un poumon de cobaye mort environ 30 heures après l'inoculation, dans la trachée, de *65 milligr.* d'éthérine humaine diluée dans 3 cm. cubes d'eau stérilisée.

Les alvéoles sont remplis de réseaux fibrineux avec de rares éléments cellulaires. Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement 300 diamètres.

Fig. II. — Coupe d'un poumon de cobaye mort 17 jours après une première inoculation, dans la trachée, de *60 milligr.* d'éthérine humaine diluée dans 2 cm. cubes d'eau stérilisée, et 24 heures après une dernière inoculation de *30 milligr.* d'éthérine humaine diluée dans 1 cm. cube d'eau stérilisée.

Les alvéoles sont remplis d'éléments cellulaires, les réseaux fibrineux, encore apparents, en certains points, sont beaucoup plus discrets. Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement 300 diamètres.

Fig. III. — Coupe d'un poumon de lapin. Cet animal a reçu dans l'espace de 2 mois 1/2, en 4 injections intra-trachéales successives, près de *60 centigr.* d'éthérine humaine diluée dans de l'eau stérilisée.

Foyer de dégénérescence caséeuse parcourue par des craquelures. Coloration à l'hématéine-éosine; grossissement 70 diamètres.

III

LE BACILLE ICTÉROÏDE ET SA TOXINE

(EXPÉRIENCES DE CONTROLE)

PAR

J.-B. de LACERDA, et **Alfonso RAMOS,**

Directeur du Musée national de Rio-Janeiro.

Directeur du Laboratoire de bactériologie de la Direction de la santé publique à Rio.

Dans une conférence mémorable faite à Montévidéo, le 10 juin 1897, le professeur Sanarelli a apporté à la connaissance du monde scientifique les très importants résultats de ses longues recherches sur l'étiologie de la fièvre jaune. Dans cette conférence il a exposé sous une forme raccourcie et synthétique, les moyens et les procédés scientifiques, suivant lesquels il avait réussi à isoler et caractériser le germe spécifique pathogène du typhus américain.

L'un de nous, qui assistait à cette conférence, en qualité de représentant officiel du gouvernement brésilien, peut donner témoignage de l'impression profonde qu'a faite sur l'auditoire la nouvelle de cette découverte scientifique. Il s'agissait en effet d'un problème de haute importance théorique et pratique, dont la solution avait si longtemps occupé l'attention de plusieurs savants, un problème qui importait d'une façon directe au progrès et à la prospérité de diverses nations de l'Amérique, tributaires de la fièvre jaune. Ce problème, nous avons su, après avoir écouté la conférence de M. Sanarelli, qu'il était définitivement résolu.

On peut bien maintenant se faire une idée de l'empressement, nous devrions même dire de l'enthousiasme avec lequel nous, médecins brésiliens, qui étions présents à la

conférence du 10 juin, avons accueilli cette importante découverte.

Nous l'avons regardée comme le premier pas fait pour arriver, en peu de temps, à mieux déterminer les conditions qui favorisent l'éclosion et le développement des épidémies de fièvre jaune dans notre pays. De plus, après la découverte confirmée de M. Sanarelli, nous pensions qu'il deviendrait plus facile, peut-être, de trouver des moyens soit curatifs, soit préventifs contre ce fléau, qui est encore aujourd'hui appelé l'opprobre de la médecine et la terreur des émigrants européens, qui sont venus demeurer sous les tropiques, dans les contrées chaudes du Nouveau Continent.

En attendant, nous avons à remplir un devoir; ce devoir consiste à publier les résultats des expériences de contrôle que nous avons faites dans le but de vérifier l'exactitude des conclusions de M. Sanarelli. Ces expériences, commencées et poursuivies par nous deux, grâce aux immenses ressources qui nous ont été fournies par l'hôpital San-Sebastian, destiné au traitement des malades de fièvre jaune, en même temps aussi que par le laboratoire de bactériologie de la Direction de la santé publique, vont constituer la base de ce travail, lequel, quoique n'apportant pas de faits nouveaux, néanmoins doit être considéré comme une contribution valable au problème étiologique de la fièvre jaune.

Dès à présent, nous pouvons assurer que les recherches de M. Sanarelli sur la fièvre jaune ont changé complètement les hypothèses soutenues par ses devanciers quant au mécanisme de la pathogénie de cette maladie, lequel, selon lui, avait été jusqu'ici mal compris ou faussement interprété.

En effet, la plupart des observateurs qui se sont sérieusement occupés de la fièvre jaune ont voulu localiser dans les organes digestifs, surtout dans l'estomac, le siège de l'infection. D'après ces mêmes observateurs, s'il devait y avoir un germe pathogène dans la fièvre jaune, ce germe ne devrait être trouvé que dans l'estomac ou dans l'intestin.

Eh bien, M. Sanarelli affirme que le bacille qu'il considère comme le germe spécifique de la fièvre jaune n'est jamais trouvé ni dans l'estomac, ni dans l'intestin. Suivant lui,

ce germe vit et se multiplie dans le sang, et les perturbations gastriques et intestinales qui rentrent dans le tableau clinique de la fièvre jaune avec des traits si saillants et si tragiques seraient exclusivement dues à une action générale de la toxine diffusée dans le sang. Cette toxine ferait vomir par une action semblable à celle des agents émétiques; et si, dans la fièvre jaune, le vomissement prend des caractères spéciaux, s'il y a le *vomito negro*, cela dépend d'un effet hématogène de la toxine, le sang noircissant dans l'estomac par l'action des acides gastriques.

Selon M. Sanarelli, la toxine du bacille ictéroïde, c'est-à-dire le poison de la fièvre jaune, serait en même temps un agent *émétique*, *hématogène* et *stéatogène*.

Après notre retour de Montévidéo, nous avons réalisé à Rio les premières expériences de contrôle avec la toxine emportée de l'Institut d'hygiène de Montévidéo. Ces expériences ont été faites sur des chiens et sur une chèvre, par injection intra-veineuse. Nous allons rendre compte maintenant des résultats que nous avons obtenus dans ces expériences.

Le premier phénomène constaté après l'injection de la toxine fut le vomissement. Il se produisait invariablement au bout d'une demi-heure, quelquefois plus tôt, accompagné de contractions très fortes des muscles abdominaux. Le contenu de l'estomac était rejeté au dehors et l'animal épuisé cherchait bientôt à se coucher, frissonnant, abattu. Le vomissement revenait souvent par crises, et il n'était pas rare, pendant une de ces crises, que l'animal rejetât un peu de sang par la bouche.

Très fréquemment les efforts pour vomir étaient suivis de contractions des intestins, de ténesme avec expulsion de fèces mêlées de sang. Le thermomètre accusait toujours une élévation de température, montant quelquefois à 40°,6. Cependant, passé 24 à 36 heures, l'animal réacquérait sa vivacité normale, les troubles produits par la toxine paraissant alors tout à fait disparus.

Nous n'avons pas réussi à faire mourir un chien, même en injectant tout d'un coup 38 centimètres cubes de toxine. Nous avons alors supposé que la toxine envoyée de Monté-

vidéo était de beaucoup diminuée dans son énergie toxique. Comme il en restait encore une quantité suffisante pour faire une expérience, nous voulûmes en profiter pour l'essayer sur un animal d'autre espèce.

Vers midi, on injecta à une petite chienne, dans la saphène, 4 centimètres cubes de la toxine. Trois heures après, nous avons trouvé l'animal très abattu. Il était haletant, avec la respiration pressée, le cœur fort accéléré. Vers 9 heures du soir cet état s'aggrava beaucoup; l'animal était dyspnéique, le cœur devenu si fréquent qu'on ne pouvait pas le compter. Parfois le cœur restait si affaibli que l'on eût dit qu'il allait s'arrêter. La température, qui était montée à 41°,3 trois heures après l'injection, s'abaissa maintenant à 37°,6.

Alors on injecte dans la veine ainsi que dans le foie 4 centimètres cubes de toxine. Une heure après cette injection, l'animal est tombé dans une prostration profonde, tout indiquait qu'il était près de mourir. Il fut pris ensuite d'une forte attaque convulsive qui finit par la mort. Avant de mourir, il s'est écoulé beaucoup de sang par la blessure de la veine saphène, laquelle avait servi à l'injection.

Voici les lésions trouvées à l'autopsie, 12 heures après la mort :

Cœur normal, péricarde sain, poumons congestionnés avec des taches hémorrhagiques parsemées, estomac normal contenant des substances alimentaires non digérées, intestins fort congestionnés, principalement le duodénum dont la muqueuse est criblée de points hémorrhagiques. La congestion était beaucoup moins accentuée au gros intestin. Foie légèrement congestionné, ne portant pas de traces de dégénérescence graisseuse. Les reins étaient les organes les plus pris, ils se montraient avec une couleur rouge foncé à la surface; la zone pyramidale était fort congestionnée avec de nombreux points hémorrhagiques. La vessie était presque vide, elle ne contenait que 4 grammes d'urine tout au plus, très albumineuse.

En vue des résultats de cette expérience, nous sommes portés à croire que la cause principale de la mort, dans ce cas, fut l'urémie.

A présent, il ne faut pas oublier que M. Sanarelli a rigoureusement constaté, dans ses expériences, que la toxine amarilligène agissait d'une manière fort prononcée sur les reins, chez la chèvre. Ses observations sur ce point se montrent d'accord avec les nôtres.

N'ayant plus de toxine pour continuer nos expériences nous avons été obligés de les interrompre.

A cette occasion, nous nous sommes adressés à M. Sanarelli, en le priant de vouloir bien nous envoyer quelques tubes de culture du bacille ictéroïde, car nous avions le dessein d'essayer le virus après avoir essayé la toxine. Il a très gracieusement répondu à notre désir en nous envoyant par la poste, dans de bonnes conditions, du sang de lapin infecté, ainsi qu'un tube de gélose ensemencé de bacille ictéroïde.

Plus tard nous avons obtenu, grâce à l'obligeance de M. Ismael de Rocha, directeur du Laboratoire bactériologique militaire à Rio, un autre tube de culture, qui avait été envoyé de Saint-Paul par M. Mendonça, après la visite de M. Sanarelli à San-Carlos del Pinha. L'envoi de M. Mendonça venait authentiqué par M. Sanarelli, on pouvait donc en profiter en toute confiance.

Nous avons tâché ensuite de faire des ensemencements du bacille dans des tubes en gélatine et en gélose.

Cependant, ce que nous avons alors observé, par rapport aux caractères culturaux de ce bacille, ne s'accordait point avec les descriptions de M. Sanarelli, insérées dans son mémoire.

Les discordances ont été même quelquefois si marquées que nous avons fini par douter de l'authenticité du bacille qui nous avait été envoyé. Voulant dissiper ces doutes qui nous empêchaient de poursuivre nos expériences en toute sûreté, nous avons renvoyé nos cultures à M. Sanarelli pour qu'il pût lui-même les contrôler. Malheureusement les tubes se sont cassés dans le voyage et la constatation n'a pas pu être faite rigoureusement, telle que nous la désirions.

En nous rendant compte de ce qui est arrivé, M. Sanarelli a cherché à expliquer ces discordances par le pléiomorphisme du bacille ictéroïde.

Cependant, ayant acquis la certitude que le bacille envoyé par M. Mendonça était en réalité le bacille ictéroïde, nous en avons profité pour continuer nos observations et nos expériences.

Mais il faut dire, avant cela, que l'un de nous (M. Ramos) a fait des tentatives réitérées dans le but d'isoler du cadavre le bacille de Sanarelli, sans y réussir.

L'explication de la non-réussite réside probablement dans la gravité immense que pendant la saison épidémique de cette année ont prise les cas de fièvre jaune à Rio.

Dans la majorité des cas, les malades mouraient au 4e ou au 5e jour par anurie, ou avec des symptômes septicémiques. Les microbes qui purent être isolés, durant nos recherches, ont été le coli, un micrococcus jaune, qui ressemblait à celui de M. Domingos Freire, un streptococcus et le bacille pyocyanique. Une seule fois, parmi ces germes, fut trouvé un bacille que nous n'avons pas pu reconnaître, mais que ses caractères de culture ne permettaient pas d'identifier avec celui de M. Sanarelli.

Ce fut, seulement plus tard, après avoir reçu les cultures envoyées par M. Mendonça, que nous sommes restés convaincus que le bacille était vraiment le bacille ictéroïde.

Morphologie. Culture. — Le bacille ictéroïde n'offre, comme forme, rien de particulier; il se présente au microscope sous la forme d'un bâtonnet aux extrémités arrondies; il est mobile, mais il ne se déplace pas beaucoup, lorsqu'il est en mouvement. Quelquefois il est isolé; d'autres fois il se montre en paire.

La solution de Ziehl le colore, mais lentement; il ne prend pas le Gram. Après coloration, il est facile de voir que les extrémités en sont les parties les plus colorées. Ni la morphologie, ni la coloration ne fournissent aucun caractère distinctif pour ce bacille.

A présent, nous allons voir ce que peuvent nous donner les cultures pour la différenciation de ce germe pathogène.

Comme on le sait, M. Sanarelli prétend avoir trouvé des caractères moyennant lesquels on arrive à différencier ce bacille d'autres bacilles.

Si l'on soumet, dit ce bactériologiste, les cultures premièrement à la température de l'étuve (37°) et qu'ensuite on les transporte à la température de 20° à 22°,6 du milieu extérieur, les colonies prennent un caractère, qui, du moins pour le moment, doit être regardé comme particulier au bacille ictéroïde.

Alors la colonie serait formée par deux parties bien distinctes : un noyau central aplati, transparent, bleuâtre, et une zone périphérique, en relief, opaque, dessinant un cercle autour du noyau. La figure ainsi représentée aurait quelque chose de bien semblable à un sceau de cire à cacheter. Selon Sanarelli, il suffit de ce seul caractère pour différencier le microbe de la fièvre jaune et les autres microbes connus jusqu'à ce jour.

Malgré toute notre bonne volonté, il faut bien le dire, nous n'avons pas pu trouver cette forme, dite spécifique, des colonies dans un nombre assez grand de cultures, soit en gélatine, soit en gélose.

Nous avons cultivé le bacille ictéroïde dans le bouillon peptonisé, dans la gélatine, dans la gélose, en employant quelquefois des tubes, d'autres fois des plaques.

Le bouillon mis à l'étuve pendant 24 heures devient trouble, acide. Passé quelques jours, on constate qu'il s'est formé un sédiment très mince au fond, tandis que la surface porte un stratus blanc, léger, qui laisse quelquefois un anneau adhérent à la paroi du flacon. Cette couche blanche de la surface est constituée par une quantité assez grande de bacilles agglutinés. La culture est toujours inodore.

Dans les cultures en gélatine à 22 p. 100, par strie, la température du milieu étant de 28°,6, le développement des colonies se fait très lentement. Celles-ci sont très petites, arrondies, nacrées, tantôt disséminées, tantôt rapprochées les unes des autres ; au début incolores, plus tard d'une couleur brunâtre, plus ou moins foncée.

Dans les cultures faites par piqûre, nous n'avons point observé aucun caractère singulier. La partie supérieure de la culture, la tête du clou, se montre peu développée, d'une couleur blanche, légèrement cendrée. Dans tout le reste de

la piqûre, il se forme des petites sphères blanches, nacrées, qui deviennent à la longue d'une couleur plus ou moins foncée.

Dans les cultures sur plaque en gélatine, nous avons procédé de deux manières différentes : tantôt ajoutant à la gélatine, encore liquide, une goutte de bouillon de culture; tantôt secouant sur la plaque qui portait la gélatine, déjà figée, une aiguille en platine portant une goutte de bouillon de culture à son extrémité.

Suivant ces deux procédés, nous avons obtenu des résultats différents.

Premier procédé : mélange avec la gélatine. — C'est ce procédé qui nous a donné toujours les mêmes caractères plus particuliers à ce bacille, et qui n'ont pas été mentionnés par M. Sanarelli.

Par ce procédé, le développement se fait avec lenteur; et ce n'est qu'à la fin du 2e jour qu'on aperçoit de très petits points blancs, nacrés, ressemblant à des myriades de gouttes de rosée répandues sur toute la plaque. Petit à petit, ces gouttelettes s'approchent les unes des autres, sans pourtant jamais se confondre. Vers le 6e ou 7e jour, la surface de la gélatine offre des taches blanches, sinueuses, à forme quelquefois assez irrégulière, avec l'aspect d'une *voie lactée.* Même à l'œil nu, on aperçoit que cette *voie* est formée par des petits points blancs, d'autant moins transparents qu'ils s'approchent de la surface et qu'ils sont vus à la lumière incidente. Lorsque cependant l'on cherche à les voir par transparence, au bout de quelques jours, ces taches sinueuses n'ont plus l'aspect lactescent; elles sont légèrement brun Bismarck à cause des petites sphères qui prennent cette coloration. La surface de la gélatine, au commencement lisse et polie, se recouvre, plus tard, de petites dépressions, que la loupe montre être dues à des petites sphères qui brunissent. La gélatine ne se liquéfie pas et ne donne pas d'odeur.

Second procédé : par aspersion. — Dans la culture en surface par aspersion, sur chaque point où chaque goutte est tombée, il se forme une légère dépression dont le centre est occupé par la colonie, qui va se développer de différentes

manières. Tantôt il se forme une zone externe, claire, et une autre interne plus foncée avec sa surface granulée, ressemblant à la loupe à un ovule en voie de segmentation. Tantôt c'est un petit point central jaune foncé, entouré d'une auréole, dont la couleur, qui est la même, s'évanouit graduellement. Dans d'autres endroits de la culture, la colonie a la forme d'un ovule, mais au lieu de présenter l'aspect granulé à la surface, elle se ride en formant des rayons concentriques, d'une couleur jaune, contrastant avec le fond, qui maintient sa couleur lactescente. Dans d'autres endroits encore, la colonie forme des zones de différents tons de couleur autour du centre, qui se présente alors tantôt plus clair, tantôt plus foncé.

Nous avons prêté beaucoup d'attention au fait si curieux, si original, de la symbiose du bacille ictéroïde avec les moisissures, auquel s'est longuement rapporté M. Sanarelli.

A la vérité, nous n'avons pas aperçu, sur les plaques de gélatine, des colonies de développement sous l'influence des moisissures, comme Sanarelli l'a décrit et figuré dans son mémoire.

Les faits se sont passés sous nos yeux d'une façon un peu différente.

D'abord, il est très fréquent de voir sur les plaques de gélatine où se cultive le bacille ictéroïde, se développer diverses espèces de moisissures (penicillium, aspergillus à couleur verdâtre); cela arrivant même lorsqu'on a pris des précautions contre les contaminations de l'air.

Quand la moisissure trouve une colonie de bacille ictéroïde sur son chemin, elle suit son cours et finit par recouvrir complètement la colonie, qui, cependant, conserve sa vitalité pendant longtemps.

Parfois, c'est à partir du centre d'une colonie que la moisissure commence à se développer, en faisant croire que tout appartient à la même colonie. Cet aspect se maintient jusqu'au jour où la moisissure dissout la gélatine et la colonie centrale disparaît. Il ne nous fut pas donné d'observer la forme des colonies en rein, ni en anneau de Saturne, que M. Sanarelli considère si caractéristique.

Est-ce la différence du milieu de culture; est-ce une influence ambiante qui ont modifié les conditions biologiques du bacille au point de changer la forme des colonies? nous ne saurions rien affirmer. Ce sont des questions que le temps seul se chargera de résoudre.

Culture en gélose sur plaque. — Nous avons remarqué quelques différences entre les cultures sur plaque suivant la méthode de Koch et les cultures suivant celle de Petri quand le bouillon a été mélangé avec la gélose.

Par la méthode de Koch, après 24 heures d'exposition à étuve, il se forme de grandes taches lactescentes convergentes. Une fois à la température ordinaire de l'air ambiant, cette convergence cesse; et les taches lactescentes se dessinent mieux au fur et à mesure que la gélose sèche par évaporation de l'eau, la plaque prenant alors un aspect qui pouvait être comparé à celui des taches du péricarde.

Sur les plaques de Petri cet aspect s'observe rarement. Régulièrement après 24 heures d'exposition à l'étuve (37°,6), toute la masse solidifiée se recouvre de petits points blancs, opalescents, plus petits que ceux des plaques de gélatine, et qui se conservent, en changeant toutefois d'aspect après quelques jours. On dirait qu'on a mélangé la gélose à une poudre excessivement fine et légère telle que le lycopode. Dans la culture en plaque par aspersion, on aperçoit que chaque goutte qui est tombée de l'extrémité de l'aiguille devient le point de départ d'une colonie. Celle-ci tantôt reste isolée, tantôt en se développant se réunit aux voisines; alors il se forme sur la gélose une couche de couleur blanche, opalescente, à bords festonnés, arrondis. Petit à petit, la couleur devient jaune foncé. Si la colonie reste isolée, elle se développe très peu, s'ombilique et jaunit vers la périphérie. Nous avons remarqué que la virulence du bacille diminuait avec l'intensité plus grande de la couleur. La formation d'un bord plus clair et plus relevé que le centre de la culture, qu'on observe dans les cultures sur plaque, n'offre aucune particularité caractéristique, puisque d'autres microbes la présentent aussi.

Culture en gélose par strie. — Le développement dans

cette espèce de culture n'offre aucune particularité qui mérite d'être signalée. La prolifération se fait, en général, rapidement, tout le long de la strie, présentant maints points de ressemblance avec celle du coli, sauf le ton bleuâtre, qui appartient à celui-ci.

Par le raclage, la surface de la gélose reste un peu moins brillante ; et si on ensemence de nouveau le bacille, celui-ci se développe, mais plus lentement.

Dans les tubes roulés (d'Esmarch), on observe ce qui suit : quelquefois, au début, il se forme de petits points blancs, nacrés, qui finissent par se réunir en une couche uniforme. La culture prend l'aspect paraffiné, ayant les bords relevés sur la surface de la gélose ; parfois elle coule vers en bas, en formant des traînées saillantes en forme de larmes.

De tout ce que nous venons d'exposer, il ressort que nous n'avons pas trouvé dans les cultures un caractère constant avec lequel seul on puisse reconnaître le bacille de la fièvre jaune. Toutefois, il nous a paru que l'aspect paraffiné des cultures en gélose et en tube d'Esmarch, aussi bien que l'aspect de *voie lactée*, que nous avons vu si souvent sur les plaques en gélatine, pourraient bien servir de points de repère, lorsqu'on veut reconnaître le bacille de la fièvre jaune au moyen des cultures.

II. — EXPÉRIENCES SUR DES ANIMAUX

Nous avons fait des expériences sur des lapins et sur des chiens, tantôt par injection sous-cutanée, tantôt par injection intra-veineuse du virus et de la toxine. Dans ces expériences, nous n'avons point négligé les précautions d'une bonne asepsie, soit au moment même de l'opération, soit ensuite pendant tout le temps que l'animal restait en observation. Nous avons soigneusement suivi l'évolution des phénomènes depuis le moment de l'injection jusqu'à la fin, ne manquant pas de bien constater les lésions, en cas de mort.

LAPINS

(1) *18 janvier 1898*. Lapin blanc; température rectale 39°,1; inoculé avec 1 cm. cube de culture en bouillon du bacille Sanarelli, dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'abdomen.

Le lendemain, vers midi la température est à 39°,5; dans l'endroit injecté s'est formée une collection œdémateuse sous la peau, qui est hypérémiée, douloureuse.

L'animal ne veut pas prendre la nourriture; il maigrit rapidement; plongé dans un assoupissement continuel. Le 23, il est pris d'une attaque de convulsions et il meurt. Voici ce que nous a montré l'autopsie :

Au niveau de l'injection le tissu cellulaire est enflammé, épaissi, œdémateux.

Les ganglions, soit axillaires, soit inguinaux, sont volumineux. Sang noirâtre et fluide. Intestins pleins d'une matière semi-liquide, exhalant une odeur assez forte. Estomac rétracté renfermant des aliments.

Dans les environs du cardia la muqueuse est recouverte par une substance noirâtre; dans d'autres endroits elle est hypérémiée. Rate hypertrophiée, rougeâtre, dure. Foie assez volumineux, en dégénérescence graisseuse, se rapprochant du type du foie muscade. La dégénérescence est bien nette surtout au lobe droit. Reins augmentés de volume avec des points hémorrhagiques à la surface, les pyramides très infiltrées de sang. Dans la vessie, qui n'était pas rétractée, il y avait 25 cm. cubes d'urine, d'une couleur jaune foncé. Cette urine était légèrement albumineuse; elle contenait du pigment biliaire en abondance.

(2) Le même jour, nous injectons dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 1 cm. cube de culture en bouillon. La température, qui était au début de 39°,5, atteignit le lendemain, vers midi, 40°. Abattement, respiration courte, l'animal maigrit, il succomba le 20, dans l'après-midi. L'autopsie fut pratiquée le lendemain, l'animal ayant été conservé dans la glacière.

Amaigrissement du cadavre, estomac contenant des matières alimentaires. Muqueuse gastrique ramollie, se détachant facilement; elle est hypérémiée, même ecchymosée; elle offre par places du sang noir, présentant une certaine ressemblance avec le vomito negro. Foie augmenté de volume, mais sans accuser les signes de la dégénérescence graisseuse; vésicule biliaire pleine de bile. Intestin grêle rempli de gaz, sans altération de la muqueuse. Reins volumineux, faciles à excapsuler; très congestionnés, avec des points hémorrhagiques à la surface, 15 cm. cubes d'urine albumineuse dans la vessie. Rate normale.

(3) *31 janvier*. Lapin noir, pesant 1 480 grammes. Température rectale 40°,4, injecté dans la veine de l'oreille avec 8 cm. cubes de culture en bouillon du bacille de Sanarelli. Le lendemain il paraît très abattu. Le surlendemain (2 février) il a 40°,8 de température, et il meurt le soir

de ce jour. Le 3, vers 2 heures de l'après-midi, on fait l'autopsie : estomac contenant des aliments, avec la muqueuse infiltrée de sang, surtout dans les environs du cardia. Intestins distendus par des gaz, aussi infiltrés de sang. Foie volumineux, presque noir, avec des points jaunes disséminés. Rate augmentée de volume, noirâtre. Vessie contenant 1 gramme d'urine d'une couleur jaune foncé. Reins avec les caractères d'une néphrite aiguë. Cœur décoloré, avec les cavités dilatées, surtout du côté droit.

(4) *31 janvier*. Lapin blanc, pesant 1 221 grammes. Température 38°,8. Injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané avec 10 cm. cubes de culture en bouillon du bacille ictéroïde. Le lendemain la température est montée à 40°,7. Il vient à mourir le 5, vers 11 heures du soir, après avoir présenté la température de 41°,1. Autopsie pratiquée 12 heures après la mort : au lieu de l'injection le tissu cellulaire présente une couleur jaunâtre; estomac vide, hypérémié, avec des ecchymoses dans le voisinage du cardia.

Intestins légèrement hypérémiés; vessie vide, reins très congestionnés, foie augmenté de volume, mais ne paraissant pas avoir subi la dégénérescence graisseuse.

CHIENS

(5) *25 janvier*. Chienne pesant 6 kg. 400. Température 38°,6. Injectée dans la saphène avec 1 cm. cube de culture en gélose, dissoute dans 10 cm. cubes d'eau stérilisée. Au bout de 20 minutes, efforts de vomissement avec expulsion de matières alimentaires; miction abondante, défécation avec ténesme.

Vers 8 heures du soir, diarrhée sanguinolente. Température 40°,3, pupilles dilatées. L'animal est toujours abattu, il refuse la nourriture, il maigrit rapidement.

Autopsie. — Intestins ayant l'aspect d'une entérite hémorrhagique, avec infiltration de sang et ecchymoses.

Foie sans altération appréciable. Reins avec les altérations d'une néphrite aiguë, vessie contenant 2 grammes d'urine albumineuse. Cœur dilaté, rempli par des caillots noirs. Rien aux poumons.

(6) *25 janvier*. Chienne pesant 6 kg. 400; injectée dans la saphène avec 10 cm. cubes de culture en gélose, délayée dans de l'eau stérilisée. Température rectale 38°,5, 20 minutes après l'injection, efforts pour vomir, suivis d'expulsion des aliments, miction abondante, défécation avec ténesme. A 8 heures du soir température 40°,3. Diarrhée sanguinolente, prostration, pupilles dilatées.

Le lendemain la prostration continue, la tempéraure est la même, la langue devient sèche et rouge à la pointe. L'animal urine; il présente une conjonctivite et une kératite double.

27 janvier. Même état. Température 41°.

28 janvier. Température 40°,6. Poids : 5 kg. 500.

29 janvier. Température 39°,8. On aperçoit un abcès en voie de formation au niveau des mamelles. Les jours suivants la température se maintient à 40°. L'abcès se rompt; après cela l'animal, dont le poids était tombé à 5 kilog., cherche à s'alimenter, et il vient à se remettre après quelques jours.

(7) *31 janvier*. Chien pesant 6 kilog. Température 38°,9; injecté dans le foie avec 20 cm. cubes de culture en bouillon. Cet animal a eu aussi des vomissements, il est resté en prostration pendant six jours, mais il s'est remis avec une diminution de poids (5 kg. 900).

(8) *25 janvier*. Chien pesant 7 kg. 200. Température rectale 38°,4. Injecté dans la saphène avec 20 cm. cubes d'une culture en bouillon, datant de deux jours, d'un *bacille isolé du foie d'un cadavre de fièvre jaune*. Au bout de 10 minutes efforts pour vomir, évacuation.

A 8 heures du soir, température 41°. Diarrhée sanguinolente, prostration, pupilles dilatées, conjonctives très injectées.

Deux jours après il se produit une conjonctivite, l'animal maigrit, la température oscille entre 40°,7 et 39°,5. Le poids tombe à 6 kilog.

Il reste dans cet état jusqu'au 13 février, et finit par succomber. Nous n'avons pas fait l'autopsie.

(9) *12 février*. Chien pesant 9 kg. 500. Température rectale 38°,6. Injecté dans la saphène avec 35 cm. cubes de culture en bouillon datant de 3 jours. Quelques minutes après l'injection, efforts pour vomir, miction abondante, prostration.

Le 14 février la température monte à 40°,8; l'animal ne veut pas accepter les aliments. Les jours suivants il présente une conjonctivite plus nette. Le poids est tombé à 8 kilog. A partir du cinquième jour après l'injection il devient plus alerte, moins abattu, il se rétablit.

Ces neuf expériences, exposées en détail, se prêtent déjà à quelques conclusions. Ainsi nous avons vu que les lapins, même par injection sous-cutanée, meurent au bout de deux à trois jours, avec des lésions locales au point de l'injection. Chez ces animaux les lésions viscérales, qui ont plus attiré l'attention, siégeaient dans l'estomac et les intestins, aussi bien que dans les reins.

Ces lésions ont présenté toujours le caractère des lésions hémorrhagiques et conjonctives. Il y a eu de l'albumine dans l'urine.

Chez les chiens, par injection dans les veines, les troubles, qui sont évidemment dus à la toxine, ont été presque immédiats. Ces troubles ont montré par leur nature une action bien accusée de la toxine sur le système nerveux sympathique, en provoquant des efforts de vomissements, de miction et de défécation, suivis de grande prostration, de congestion hémorrhagique dans les intestins, le foie et les reins.

Ces perturbations coïncidaient avec une augmentation, quelquefois assez grande, de la température. La congestion, par dilatation vasculaire, des conjonctives oculaires, est un phénomène qui survient con-

stamment chez les chiens injectés. Quand l'expérience ne se termine pas fatalement, l'animal ne parvient à se remettre qu'au bout de plusieurs jours. Il reste longtemps affaibli, sans appétit, a maigri.

Les expériences que nous avons exposées jusqu'ici ont été faites, une exceptée, avec le bacille qui nous fut envoyé de Montévidéo par M. Sanarelli. A présent nous allons rapporter les résultats des injections faites avec un bacille isolé par l'un de nous, à l'hôpital Saint-Sébastien, et aussi avec le bacille envoyé de Saint-Paul par M. Mendonça. Nous avons remarqué dans les expériences qui vont être rapportées plus loin une virulence plus grande de ces deux bacilles en comparaison avec le bacille de Montévidéo, envoyé par M. Sanarelli.

(10) *13 avril.* Chienne pesant 6 kilog., injectée dans la saphène avec 35 cm. cubes de culture en bouillon datant d'un jour. On pratique l'injection vers midi. Au bout de cinq minutes, efforts violents pour vomir, ces efforts reviennent par intervalles, plongeant l'animal dans une prostration profonde; ils alternent avec de fortes contractions des intestins suivies d'expulsion de matières diarrhéiques sanguinolentes. Les pupilles se dilatent, les conjonctives s'injectent. Température 38°,3.

Les vomissements se répètent durant la nuit; l'animal n'urine pas. La mort survient 16 heures après l'injection. Autopsie : hypérémie dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans la cavité abdominale. Foie très congestionné, ne portant pas de tache de dégénérescence graisseuse.

Reins excessivement congestionnés, d'une couleur rouge vineux. Vessie contractée avec la muqueuse hypérémiée, ne contenant pas une seule goutte d'urine. Estomac et intestins d'une couleur rouge uniforme. La congestion dans ces organes est énorme. Poumons légèrement hypérémiés. Cœur dilaté à droite, contenant des caillots noirs dans le ventricule.

(11) *15 avril.* Chien pesant 8 kg. 500. Température 38°,4. Injecté vers 11 heures dans la saphène avec 18 cm. cubes de culture en bouillon, datant de deux jours. Un quart d'heure après, vomissements et miction. Les vomissements se répètent. La température monte à 41°,2 vers le soir.

Le lendemain l'animal se tient toujours couché, très abattu. Il a rejeté des fèces complètement noires; il n'urine pas. On note des rougeurs sous la peau. Les conjonctives sont enflammées.

17 mai. Conjonctivite purulente intense. Déjection de matières liquides noirâtres. Urines chargées de pigment de la bile, légèrement albumineuses. Les jours suivants il a conservé une grande prostration, les vomissements avec expulsion de bile sont revenus plusieurs fois. La température a oscillé entre 39°,8 et 38°,4. Cœur troublé avec arythmie.

22 mai. On s'aperçoit que l'animal est porteur d'une kératite double, il a maigri beaucoup et continue à évacuer des matières noires. Le 26, il paraît en train de se rétablir. Alors on injecte dans la cavité

péritonéale 20 cm. cubes de culture en bouillon; nonobstant, l'animal résiste, il a perdu beaucoup de son poids (6 kg. 500).

Le lendemain il fut injecté dans la vessie avec 60 cm. cubes de toxine, vers midi.

La mort est survenue vers 8 heures du soir. Autopsie pratiquée le lendemain vers 11 heures du matin, le cadavre ayant été mis dans la glacière.

L'injection de la toxine a provoqué une suffusion hémorrhagique intense dans tous les organes de l'abdomen y compris le péritoine. Foie en dégénérescence graisseuse, les reins aussi, ce qui fut prouvé par la réaction de l'acide osmique. Rate normale, grande suffusion hémorrhagique dans l'estomac et dans les intestins. Vessie avec des hémorrhagies sous-muqueuses, contractée, ne contenant pas une seule goutte d'urine. Poumons en l'état normal. Cœur pâle, graisseux.

(12) *29 avril*. Chienne pesant 8 kilog. Température 38°,7. Injectée à la fois dans la saphène avec 20 cm. cubes de culture en bouillon, et 10 cm. cubes de toxine. Mort le lendemain vers 2 heures de l'après-midi, après de grandes attaques de convulsions, accompagnées de cris plaintifs, qui ont duré 2 heures.

Autopsie immédiate. Suffusions hémorrhagiques partout. L'estomac et les intestins présentaient un aspect tout à fait pareil à ceux de la fièvre jaune. Ces organes étaient infiltrés de sang, avec un pointillé hémorrhagique bien accusé.

Vessie hémorrhagique et vide, sans une goutte d'urine. Poumons assez congestionnés, cœur plein de caillots noirs, foie et reins d'une couleur noirâtre.

(13) *6 mai*. Chien noir pesant 8 kilog. Température 39°,1. Injecté dans la saphène avec 60 cm. cubes de toxine vers 11 heures du matin; 1 heure après, vomissements, très grande prostration; à 3 heures du soir la température est montée à 40°,1. Il est mort pendant la nuit. Autopsie le lendemain, vers 11 heures du matin. Grande suffusion hémorrhagique dans presque tous les organes, surtout dans l'estomac et l'intestin grêle, qui offraient toute ressemblance avec l'estomac et l'intestin dans la fièvre jaune. La vessie contenait 12 cm. cubes d'urine trouble très albumineuse.

(14) *14 mai*. Chien pesant 8 kilog., injecté dans la saphène avec 20 cm. cubes de toxine, et avec la même quantité dans le foie. Il est mort le lendemain vers 7 heures du soir. L'autopsie a révélé des lésions identiques à celles de l'expérience précédente et plus encore la dégénérescence graisseuse du foie, des reins et du cœur.

(15) Chienne pesant 8 kilog., injectée dans la saphène avec 70 cm. cubes de toxine d'un seul coup. Quelques minutes après vomissements avec expulsion de matières alimentaires. Température 39°,9. Cœur ralenti : 94, Le lendemain vers midi, petites convulsions, déjection abondante, pâteuse, noire. On recueille une petite quantité d'urine très albumi-

neuse. Nouvelle attaque convulsive une demi-heure après; vers 1 heure du soir une grande attaque de convulsions, suivie de mort. Autopsie immédiate.

Foie en dégénérescence graisseuse bien manifeste; rate normale; reins, l'un très congestionné, l'autre moins congestionné, avec des traces de dégénérescence; vésicule biliaire pleine de bile; vessie contenant 8 cm. cubes d'urine très albumineuse. Estomac contenant un liquide muqueux, la muqueuse un peu rougeâtre. Grande suffusion hémorrhagique dans les intestins, notamment dans le côlon descendant. Poumons à l'état normal. Cœur pâle et vide.

(16) Chien blanc, pesant 7 kg. 500, injecté dans la veine avec 50 cm. cubes de toxine, le 24 mai.

Quelques minutes après vomissements alimentaires, grande prostration, 120 battements cardiaques faibles par minute. Température 37°,9.

25 mai. Température 38°,4.

26 mai. Température 39°,2. Injecté dans la veine avec 40 cm. cubes de toxine. Vomissement bilieux, hémorrhagie par l'anus.

28 mai. Température 39°,8. La prostration continue, conjonctivite et kératite double, diarrhée mélanique.

30 mai. Température 39°,1. Ictère bien prononcé surtout sur la paroi abdominale.

31 mai. L'ictère augmente; taches ecchymotiques sur la peau. Sacrifié presque mourant par la piqûre du bulbe. Autopsie : foie gros, avec des points disséminés de dégénérescence graisseuse peu avancée. Estomac avec la muqueuse couverte d'ecchymoses ainsi que celle de l'intestin, surtout du côlon descendant. Reins, grande dégénérescence graisseuse et sur le cortex des petits points hémorrhagiques. Rate foncée et un peu augmentée de volume. Hypertrophie des ganglions mésentériques surtout au voisinage du duodénum. Cœur décoloré et flaccide; partout coloration ictérique.

Ne trouvant pas utile de reproduire ici les détails de plus de 60 expériences que nous avons réalisées, car les résultats obtenus ont été dans toutes ces expériences à peu près les mêmes, nous jugeons que celles qui ont été ci-dessus longuement rapportées suffisent pour démontrer à toute lumière les propriétés pathogènes du bacille ictéroïde et de sa toxine.

En face des résultats qu'ont donnés ces expériences, on ne saurait nier que le bacille ictéroïde et sa toxine produisent des symptômes et des lésions tout à fait semblables à ceux qu'on observe dans la fièvre jaune. Par rapport aux symptômes, nous avons observé constamment des vomissements, une augmentation de la température, une grande

prostration, des déjections sanguinolentes, des urines albumineuses, souvent une suppression de l'urine, un état comateux, des convulsions, un hoquet précédant la mort. Deux fois nous avons vu l'ictère généralisé, ainsi que des hémorrhagies par les yeux, les narines et le rectum.

Par rapport aux lésions, nous avons trouvé constamment des congestions énormes, des suffusions hémorrhagiques dans l'estomac, dans les intestins surtout, dans les reins, dans la vessie. Souvent nous avons trouvé le foie, ainsi que les reins portant des traces bien nettes d'un commencement de dégénérescence graisseuse, confirmée par l'examen microscopique et la réaction osmique. La plupart des fois la vessie était vide, à cause de la suppression de l'urine, la mort par convulsion pouvant alors être attribuée à l'urémie.

Nous avons donc un tableau symptomatique et anatomique qui cadre exactement avec celui de la fièvre jaune, et qui ne pouvait absolument pas être rapporté à une autre maladie infectieuse. Nous nous croyons par suite autorisés, en raison des résultats de nos expériences, à admettre le bacille ictéroïde, isolé par Sanarelli, comme le vrai microbe pathogène de la fièvre jaune. Sans exagérer, nous pouvons même affirmer que la démonstration de son rôle pathogène s'est revêtue ici d'une clarté qu'on n'avait encore obtenue que pour un petit nombre d'autres maladies infectieuses.

Nous ne devons pas passer sous silence quelques remarques, qui nous furent suggérées par nos expériences à l'égard des effets de la toxine amarilligène. De même que d'autres toxines déjà connues, la toxine de la fièvre jaune n'est vraiment pas un poison à action localisée, c'est-à-dire qu'elle n'a pas de prédilection pour certains organes, ou certains systèmes de l'organisme. Elle agit rapidement, à la façon de certains poisons tirés du règne végétal, mais son action, qui devient assez généralisée au bout d'un très court laps de temps, s'exerce d'une façon destructive sur le protoplasme cellulaire, qui fait partie de la structure de certains organes : le foie, le cœur et les reins.

Elle y transforme rapidement les albumines en graisse; et nous disons « rapidement », car nous avons vu cette trans-

formation déjà commencée au bout de 8 heures. Elle agit aussi sur la fibrine du sang, qui devient souvent très fluide, incoagulable.

Mais à côté de ces altérations somatiques, qui forment pour ainsi dire le cachet anatomique de la fièvre jaune, la toxine provoque des troubles physiologiques immédiats dans tout le département nerveux du sympathique. Injectée dans le sang, elle provoque presque à l'instant des contractions des organes à muscle lisse : l'estomac, l'intestin, la vessie se contractent fortement, et nous avons alors le vomissement, la défécation, la miction comme symptômes du début. En même temps le nerf de Cyon, régulateur de la pression artérielle, est touché, ce qui fait tomber la pression dans les grosses artères, en produisant par suite une décharge de sang dans le système vasculaire de l'abdomen : de là ces grandes congestions hémorrhagiques dans l'estomac, l'intestin, les reins, la vessie.

L'analyse de ces effets physiologiques, que nous avons déjà commencée à l'aide des appareils enregistreurs, doit former le sujet d'un autre travail, que nous publierons plus tard.

Nous ne voudrions pas conclure ce travail sans au moins dire deux mots sur la nouvelle méthode de traitement de la fièvre jaune basée sur la sérumthérapie. Personne n'ignore que cette méthode de traitement fut inaugurée au Brésil par M. Sanarelli avec des résultats que nous ne saurions regarder comme très encourageants.

Étant donné le nombre encore très restreint d'essais qu'on a réalisés à Saint-Paul pendant la dernière épidémie de S. Carlos de Pinhal, il serait hasardé de vouloir, dès à présent, formuler une opinion sur l'efficacité du sérum amaryl. Notre sincère désir c'est que, dans l'avenir, après les tâtonnements inévitables du début, les tentatives de M. Sanarelli puissent être couronnées de meilleurs résultats.

Toutefois nous soupçonnons, pour des motifs qui nous paraissent bien acceptables, que les tentatives futures, de même que celles d'aujourd'hui, ne répondront pas à notre attente.

La question étant considérée *a priori*, il serait difficile de comprendre comment le sérum amaryl qui, selon M. Sanarelli lui-même, serait plutôt bactéricide qu'antitoxique, arriverait à enrayer la marche de la maladie.

Il fut déjà bien démontré, nous le croyons, que le bacille ictéroïde ne joue pas le premier rôle comme facteur des troubles et des lésions de la fièvre jaune, celles-ci étant dues exclusivement à la toxine que ce bacille produit. De plus, le bacille ictéroïde, selon M. Sanarelli, disparaîtrait rapidement de l'organisme aussitôt que celui-ci est envahi par la toxine et les germes septicémiques.

Ces faits bien considérés ne portent-ils pas à croire que le sérum amaryl n'ayant plus rien à faire avec la toxine traversera l'organisme comme substance inerte ou du moins inefficace?

Et qui pourrait, d'un autre côté, nous assurer qu'aux perturbations dues à la maladie elle-même ne viendront pas s'ajouter encore d'autres perturbations provenant du sérum amaryl injecté?

Ces objections, quoique ayant un caractère tout spéculatif, ne sont pas, malgré cela, dénuées de toute valeur lorsqu'on veut juger cette question *a priori*.

Dans la pratique, l'application de la sérumthérapie à la fièvre jaune, faite selon les prescriptions données par M. Sanarelli, aurait forcément à surmonter deux écueils qui nous paraissent être de nature à faire bientôt échouer la nouvelle méthode. Le premier de ces écueils consiste en ce que la sérumthérapie, appliquée à la fièvre jaune, ne peut donner de bon résultat qu'au début de la maladie.

Le second consiste en ce que, pour avoir le succès garanti, il faut injecter le sérum en très grande quantité dans une veine.

Étant donné que la fièvre jaune est une maladie à marche très rapide, qu'en règle le médecin n'est appelé que lorsque la maladie est déjà un peu avancée, il en ressort nécessairement que le nombre des cas restera assez restreint, dans lesquels on devra avoir recours à la sérumthérapie.

Quant à injecter le sérum amaryl en très grande quantité

dans une veine, il faut bien convenir que ce procédé, quoique l'on dise le contraire, n'est pas sans danger. Nous doutons beaucoup qu'on arrive à faire passer dans la pratique usuelle ce procédé contre lequel vont s'élever à la fois les scrupules du médecin et toutes les obstinations du malade.

Nous avons cherché aussi à constater par un certain nombre d'expériences l'action préventive du sérum amaryl, qui nous avait été envoyé de Montévidéo par M. Sanarelli. En nous tenant aux résultats de ces expériences, qui vont être continuées, nous fûmes amenés à conclure contrairement à cette action préventive. Nous espérons pouvoir publier plus tard les détails concernant ces expériences.

IV

SEPTICÉMIE AIGUË A STREPTOCOQUE ENCAPSULÉ

PAR MM.

A. LE ROY DES BARRES et **M. WEINBERG**

Chirurgien de l'hôpital de Saint-Denis. Ancien interne de l'hôpital de Saint-Denis.

La présence du streptocoque encapsulé dans l'organisme humain ou animal, en dehors de toute infection, n'a presque pas été indiquée; d'ailleurs les lésions produites par ce microbe sont rares.

Dans un travail qui a paru en 1895, M. Babes [1], en étudiant la formation des capsules microbiennes, dit, en passant, avoir trouvé des streptocoques encapsulés; mais le dessin qu'il donne se rapporterait, d'après nous, plutôt à un diplo-streptocoque qu'à un véritable streptocoque.

MM. Tavel et Krumbein ont publié en 1894-1895, dans les *Annales suisses des sciences médicales* (p. 577-585), une note sur le streptocoque encapsulé. Ces auteurs ont isolé le microbe en question dans une vésicule qui s'était formée sur le doigt d'un enfant de 2 ans atteint d'une pneumonie, ayant éclaté 5 mois après une rougeole. La capsule était presque complètement incolore, mais ils ont pu la mettre en évidence en augmentant le pouvoir colorant par le mordançage, dont on se sert pour la coloration des cils. Leur streptocoque tient le Gram, mais après une action prolongée de la matière colorante. Ce streptocoque présente également quelques particularités biologiques : il ne pousse presque

1. *Zeitschrift f. Hygiene*,.Bd XX, 1895, p. 412.

pas à l'abri de l'air, mais s'étale largement sur la surface des milieux de culture. Dans quelques cultures en bouillon, les auteurs ont constaté une pellicule superficielle. Les streptocoques amassés dans cette pellicule présentent de très belles capsules, tandis qu'on n'en trouve presque pas pour les streptocoques plongés dans la profondeur du bouillon. Ce streptocoque coagulait d'abord le lait, mais il a perdu cette propriété au bout de 6 mois. La virulence est minime, puisqu'il n'est pas pathogène pour le cobaye, ni même pour le lapin, si sensible au streptocoque : il ne peut faire que des abcès locaux.

M. Roberto Binaghi[1] a décrit en 1897 un streptocoque encapsulé qu'il a isolé chez un cobaye mort de broncho-pneumonie suppurée. Dans le pus, l'auteur a trouvé des diplocoques et des streptocoques à courtes chaînettes (de 4 à 6 éléments) entourés d'une capsule, mise en évidence par la fuchsine phéniquée. Deux cobayes ont été inoculés l'un sous la peau, l'autre dans la cavité péritonéale, avec le pus provenant du premier cobaye ; et tous les deux ont succombé de broncho-pneumonie 4 jours après l'inoculation, en présentant en même temps de l'œdème diffus au niveau du point d'inoculation. Mais les recherches de l'auteur ont dû s'arrêter à cette première expérience, l'ensemencement dans les divers milieux de culture du produit de raclage du tissu sous-cutané au niveau de l'œdème, ainsi que l'ensemencement du sang des animaux morts, n'ayant donné naissance à aucune colonie microbienne. La virulence du microbe s'est donc complètement épuisée en passant par deux cobayes.

M. Bordet[2] a vu la formation des auréoles très nettes autour des chaînettes de streptocoques dans la cavité péritonéale des lapins, inoculés avec un streptocoque qui dans les cultures ne présentait pas d'auréole.

Nous avons observé personnellement, dans le service de

1. ROBERTO BINAGHI, Ueber einen Streptococcus capsulatus (*Centr. f. Bact., Parasitenkunde u. Infektions krankheiten*, 1897, Bd XXII, p. 273-279).
2. J. BORDET, Contribution à l'étude du sérum anti-streptococcique (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, p. 184).

chirurgie de l'hôpital de Saint-Denis, un cas de septicémie aiguë causée par un streptocoque encapsulé d'origine équine et d'une virulence extrême. Nous avons cru intéressant de consigner ici l'observation de notre malade, en même temps que nos recherches bactériologiques et expérimentales auxquelles a donné lieu l'étude du microbe isolé.

Observation clinique [1]. — Ch..., Gustave, âgé de 40 ans, équarrisseur, se présente à la consultation de l'hôpital de Saint-Denis mardi 27 septembre 1898, à 9 heures du matin, et porte à la face externe du coude droit une petite ulcération à peine large comme une pièce de 50 centimes, à bords grisâtres et irréguliers; autour de cette légère lésion on constate un peu d'œdème rougeâtre et dur; l'avant-bras et la main sont légèrement œdématiés.

Ce malade raconte qu'il s'est piqué samedi dernier, c'est-à-dire 3 jours auparavant, en dépeçant un cheval. Le malade dit que le cheval dont il a traité la dépouille était mort à Saint-Denis brusquement, sur la voie publique.

Renseignement pris, le cheval, qui appartenait à un négociant du faubourg Saint-Denis à Paris, a été pris subitement de coliques (dites tranchées rouges) et est mort, en effet, sur la voie publique au bout de 10 minutes de souffrance. Ce cheval n'a eu dans ses antécédents que des coliques, dont il a souffert de temps à autre. Trois chevaux, qui logeaient dans la même écurie, se portent très bien.

Malgré les avertissements qui sont donnés au malade sur le danger que présente sa blessure, il veut s'en aller, prétextant qu'il s'est déjà blessé plusieurs fois de la même façon et qu'un simple pansement a suffi à le guérir.

Dans l'après-midi, voyant l'œdème du bras augmenter considérablement, le malade revient à l'hôpital, où il est aussitôt admis.

Immédiatement on plonge toute la région malade dans un bain de sublimé.

Température du soir 39°. Nuit assez agitée.

28 septembre. — Le matin, le bras, l'avant-bras, la main sont très œdématiés; au niveau de la plaie et à la partie interne du bras, on constate des vésicules et des phlyctènes. L'œdème a gagné l'épaule et le thorax.

La température est de 38°, mais l'état général n'est pas très mauvais, et le malade n'accuse aucune douleur au niveau de la plaie, pas plus que dans la région œdématiée.

Étant donnée la marche rapide de l'œdème, on endort le malade et on pratique sous le chloroforme de grandes incisions au thermocautère dans les régions du bras et de l'avant-bras.

1. Cette observation a été recueillie par M. Morisseau, interne du service.

Ces incisions donnent issue à une quantité très minime de sérosité un peu louche. Le tissu sous-cutané, sur la section au bistouri, présente l'aspect légèrement lardacé.

On fait également des pointes de feu profondes dans la région du thorax et de l'épaule; là également on voit sortir de la sérosité par les trajets faits par le thermocautère.

On a prélevé avant l'opération, au moyen de pipettes, du liquide des phlyctènes, on prélève de même au cours de l'opération un peu de sérosité; et on enduit des lames avec les produits de raclage du tissu sous-cutané. On donnera plus loin les résultats obtenus au point de vue microbien.

Dans l'après-midi le malade est très agité, l'œdème gagne le tronc, la face, et, malgré tous les soins qui lui sont donnés, le malade succombe à 1 heure du matin.

Il est à remarquer que la température, qui à 4 heures était de 39°,8, à 9 heures de 39° était à minuit de 36°,6.

Les urines, examinées plusieurs fois, n'ont montré ni albumine ni sucre.

Le malade était d'une constitution très forte et ne présentait aucune tare, sauf un peu d'éthylisme.

A l'autopsie, pratiquée 24 heures après la mort, on a examiné avec soin tous les organes, y compris le cerveau; on n'y a trouvé qu'une légère congestion. Pas de liquide hémorrhagique dans le péricarde, ni dans la cavité péritonéale.

On prélève d'une façon aseptique un peu de sang dans le cœur et on fait des préparations avec les produits de raclage du foie et de la rate.

Examen bactériologique. — Dans le liquide des phlyctènes on ne trouve pas de microbes. Même résultat négatif pour la sérosité qui s'écoule de la plaie au moment des incisions. Mais on trouve des diplocoques et quelques courtes chaînettes de streptocoques munis d'une capsule dans le raclage du tissu sous-cutané. A côté de ces microbes on trouve sur les préparations un petit nombre de globules blancs, dans l'intérieur desquels on ne voit pas de grains streptococciques.

On inocule avec cette sérosité un lapin de 4 mois et deux cobayes. Le lapin meurt 24 heures après l'inoculation et les cobayes résistent.

Le lapin est mort de septicémie; on trouve nettement de l'épanchement hémorrhagique dans le péricarde et dans la cavité péritonéale.

Le 4 octobre on inocule un lapin et un cobaye avec de la sérosité péritonéale du 1er lapin mort; en même temps on ensemence un tube de bouillon-ascite.

Le lapin a succombé 24 heures après l'inoculation, et le cobaye inoculé en même temps est mort 72 heures après.

Dans le bouillon-ascite ensemencé avec de la sérosité péritonéale du premier lapin mort, nous ne trouvons que des streptocoques à chaînettes excessivement longues et tous entourés d'une capsule, cependant moins

nette que celle que nous avons constatée sur nos premières préparations.

Le sang recueilli au moment de l'autopsie, ainsi que le raclage du foie et de la rate, ont montré aussi des diplocoques et de courtes chaînettes de streptocoques encapsulés. La capsule dans toutes nos préparations est restée incolore, mais cependant son existence était indiscutable.

D'après ces premières recherches, nous n'avions pu conclure si nous avions réellement affaire à un streptocoque ou bien à un pneumocoque, d'autant plus que M. Netter a démontré récemment[1], à propos de ses recherches sur le méningocoque, que le pneumocoque peut se présenter uniquement sous forme de diplocoques et de petites chaînettes de 3, 4 et 5 grains entourées d'une capsule, dans lesquelles on peut ne pas rencontrer d'éléments lancéolés. Ce méningocoque donne également dans le bouillon des chaînettes très longues.

Aussi, pour nous prononcer sur la nature du microbe isolé, étions-nous obligé d'étudier la manière dont il se comporte sur tous les milieux de culture, ainsi que son action pathogène.

CARACTÈRES DE CE MICROBE DANS LES DIFFÉRENTS MILIEUX DE CULTURE; SA VIRULENCE; ACTION DU SÉRUM DE MARMOREK A SON ÉGARD.

Bouillon-ascite (1/3 de liquide d'ascite pour 2/3 de bouillon peptonisé). — Notre streptocoque pousse très bien dans ce milieu, qui se trouble déjà 4 à 5 heures après l'ensemencement. Au bout de 24 heures, le streptocoque atteint ici le maximum de son développement et tombe au fond du tube en formant un seul et énorme flocon qui prend presque toujours la forme d'un sac. Souvent il faut agiter le tube avec une certaine force pour arriver à désagréger ce flocon microbien.

Bouillon. — Dans le bouillon il pousse, mais avec une intensité beaucoup plus faible que dans le bouillon-ascite.

1. A. Netter, Méningite cérébro-spinale épidémique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, séances des 13 et 20 mai 1898).

Il pousse lentement *sur la gélatine*. On commence à apercevoir de petites colonies seulement au bout de 48 heures. Pas de liquéfaction.

Il pousse très bien sur la *gélose* simple, aussi bien que sur la *gélose glycérinée*. Les colonies microbiennes prennent, sur ces milieux, l'aspect de gouttes de rosée très transparentes. Les colonies sont très nombreuses à la température de 38°.

Ce streptocoque pousse bien dans le *sérum du lapin*, mais cependant moins bien que dans le bouillon-ascite. Son dépôt n'est pas floconneux et beaucoup moins abondant que celui du pneumocoque dans le même milieu.

Le *lait* est complètement coagulé au bout de 48 heures.

Sur les *pommes de terre*, les colonies se développent lentement à la température de 22°. Au bout de 48 heures, on aperçoit de petites colonies brillantes sur la ligne d'ensemencement.

Tous les milieux liquides qui ont servi à nos expériences, comme le bouillon, le bouillon-ascite et le lait, présentent une réaction franchement acide 24 heures après l'ensemencement.

Notre streptocoque est un aérobie facultatif. Après avoir pratiqué le vide dans les tubes de bouillon, de bouillon-ascite, de gélose simple et de gélose glycérinée ensemencés avec notre streptocoque, nous avons vu pousser de très belles colonies microbiennes, qui nous paraissaient même parfois plus nombreuses que celles qui ont poussé dans les mêmes milieux, mais à l'air libre. La vitalité de notre microbe est très grande. Nous avons pu obtenir des cultures sur bouillon-ascite en faisant des prises dans des tubes qui avaient séjourné pendant 4 mois (du mois d'octobre au mois de février) dans le laboratoire, exposés à la température ambiante; et il faut remarquer que pendant cette période de l'année, la température du laboratoire n'est pas du tout constante et même assez basse la nuit.

Notre microbe se colore par toutes les matières colorantes; il tient le Gram. La capsule reste presque toujours absolument incolore, même quand on emploie la méthode de Löffler pour la coloration des cils.

Comme nous venons de le voir, dans tous les milieux de culture qui ont servi à nos expériences, le microbe que nous avons isolé chez notre malade s'est comporté comme un streptocoque. La morphologie dans tous ces milieux est restée également la même. Nous avons vu des chaînettes et exclusivement des chaînettes sur tous les milieux. Sur la gélose ce microbe donne des chaînettes moins longues, mais se présente néanmoins comme un vrai streptocoque. La capsule ou plutôt son auréole se conserve aussi bien dans tous les milieux [1].

Malgré cette analogie frappante avec le streptocoque ordinaire, nous n'avons pas cru pouvoir conclure d'une façon décisive qu'il s'agissait ici d'un véritable streptocoque, car MM. Vaïllard et Netter (communication orale) ont eu l'occasion de rencontrer quelques rares spécimens de pneumocoques qui donnent de longues chaînettes sur tous les milieux de culture, y compris le sérum de lapin, et qui poussent même sur la gélatine à la température de 22°.

M. Netter, dans le travail cité plus haut, est arrivé à rendre sa forme de diplocoque lancéolé à un méningocoque qui se présentait sous forme de courtes chaînettes, en lui faisant subir des passages par une série de rats. Nous avons fait une expérience analogue, mais sans résultat. Après quatorze passages successifs par la souris, notre microbe a conservé quand même sa forme en chaînettes.

Tous ces faits parlent en faveur du streptocoque; mais pour avoir la preuve absolue qu'il en est ainsi, nous avons eu recours à l'épreuve sérothérapique, c'est-à-dire que nous avons voulu voir si le sérum de Marmorek préserve les lapins contre l'infection causée par notre microbe.

M. Metchnikoff a bien voulu permettre à l'un de nous de faire cette partie du travail dans son laboratoire. Nous saisissons cette occasion pour remercier notre maître de sa bienveillance à notre égard. Nous remercions également M. Marmorek d'avoir mis obligeamment à notre dis-

1. Dans le sérum de lapin notre microbe ne reprend pas du tout la forme de diplocoque, comme le fait le pneumocoque, mais conserve toujours ses longues chaînettes, comme dans tous les autres liquides de culture.

8 jours après, sans présenter, pendant le temps qui s'est écoulé entre le moment de l'inoculation et la mort, aucun phénomène local.

A l'autopsie de ces lapins nous n'avons pas trouvé d'épanchement hémorrhagique dans la cavité péricardique ni dans la cavité péritonéale.

Nous avons recommencé encore deux fois ces expériences, sur 8 lapins, mais sans pouvoir obtenir des lésions locales.

M. Marmorek a montré dernièrement[1] que le streptocoque ne pousse plus sur le milieu où il a déjà poussé une fois, tandis que beaucoup d'autres microbes donnent des colonies dans les cultures filtrées de streptocoque.

Nous avons constaté que notre streptocoque présente aussi la propriété biologique que M. Marmorek a trouvée chez tous les streptocoques qu'il a pu étudier.

Après avoir filtré et distribué dans des tubes un ballon de bouillon-ascite, où notre streptocoque a donné au bout de 24 heures une très riche culture, nous avons ensemencé dans chacun de ces tubes et séparément notre streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, la bactéridie charbonneuse, le cocco-bacille du choléra des poules, le vibrion du choléra, le *vibrio Metchnikovii* et le bacille du tétanos. Nous avons pu ainsi nous convaincre, en répétant ces expériences, que tous les microbes qui viennent d'être énumérés, excepté le streptocoque et le bacille du tétanos (pour ce dernier on n'a pas oublié de faire le vide) poussent très bien dans le produit de la filtration du bouillon-ascite, où le streptocoque a déjà donné une abondante culture.

Notre ami et collègue le Dr Zabolotny, qui a découvert à la fin de l'année dernière un foyer de peste dans la Mandchourie, a remarqué que beaucoup de pesteux meurent dans ce pays de pneumonie à streptocoques; aussi nous a-t-il recommandé de rechercher s'il y a des affinités entre les affec-

1. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, séance du 26 nov. 1898.

tions produites par ces deux microbes, c'est-à-dire si le bacille de la peste pousse en présence de la toxine streptococcique et si le streptocoque pousse en présence de la toxine pesteuse.

Nous avons fait la première partie de ces recherches avec M. Bazaroff qui étudie le bacille de la peste à l'Institut Pasteur, et nous avons pu obtenir, à plusieurs reprises, des cultures pures du bacille de la peste dans la toxine streptococcique, c'est-à-dire dans le liquide obtenu par la filtration du bouillon-ascite ensemencé avec le streptocoque.

Nous voulons consigner ici en passant que nous n'avons pu reproduire avec notre streptocoque l'expérience du Dr Eguet[1]. Cet auteur a remarqué, en faisant ses expériences avec 13 échantillons différents, que le streptocoque ensemencé sur la gélose glycérinée perd ses caractères morphologiques. Ses chaînettes deviennent très courtes et même finissent par disparaître complètement. Après plusieurs ensemencements sur ce milieu M. Eguet n'obtient qu'un assemblage de grains sans aucune disposition régulière. Dans ce cas, le type « chaînette » disparaît complètement et l'auteur ajoute que « sous cette forme particulière il est extrêmement difficile de poser un diagnostic microscopique entre les streptocoques et les staphylocoques, les deux offrant ainsi un aspect semblable ».

Nous avons essayé, à plusieurs reprises, de reproduire cette expérience avec notre streptocoque, mais ce microbe, même après dix ensemencements successifs sur la gélose glycérinée, a conservé ses chaînettes.

CONCLUSIONS

I. Les observations publiées où sont mentionnés les streptocoques encapsulés sont très rares. MM. Achard et Marmorek nous ont affirmé avoir rencontré des streptocoques encap-

1. EGUET, Contribution à la biologie du streptocoque (*Annales suisses des sciences médicales*, 1894-95, p. 589-604).

sulés et même M. Marmorek nous a montré des préparations où un de ses streptocoques se présente avec les mêmes caractères morphologiques que le streptocoque isolé par nous.

Bien que nous ayons conservé dans ce travail le terme de streptocoque encapsulé, nous croyons cependant qu'il serait peut-être plus prudent d'appeler ce streptocoque non pas streptocoque encapsulé, mais *streptocoque auréolé*, car les auteurs qui nous ont précédés, comme nous-mêmes, n'ont pu arriver à mettre en évidence cette prétendue capsule d'une façon très nette. C'est une auréole, auréole très visible, qui présente des ondulations autour des chaînettes, plutôt qu'une véritable capsule, comme celle, par exemple, qu'on trouve dans les cultures du pneumocoque ou dans celles du bacille de Friedländer. Il n'en est pas moins vrai qu'elle existe et que sa présence ne doit pas être mise sur le compte d'un phénomène optique.

Cette auréole est conservée dans tous les milieux. Cependant nous devons dire que parfois nous ne la trouvions pas d'une façon très nette, sans savoir à quoi attribuer son absence; ou bien, sur la même préparation, elle manquait à plusieurs chaînettes.

On la retrouve aussi bien dans les vieilles cultures que dans les cultures de 24 heures.

II. La présence de l'auréole n'indique pas nécessairement une virulence extrême du streptocoque, car nous avons retrouvé cette auréole chez le streptocoque qui, par le séjour très prolongé à la température ordinaire du laboratoire, fut affaibli au point de ne tuer les lapins qu'au bout de plusieurs jours.

III. Depuis que M. Marmorek a publié son mémoire sur le sérum antistreptococcique, plusieurs bactériologistes se sont occupés de la question. Certains auteurs, comme Petruschky, Van de Velde, etc., ont même nié que le sérum de Marmorek préserve le lapin contre l'infection produite par le streptocoque du même auteur. Cette conclusion est en contradiction complète avec les expériences de M. Bordet (travail cité plus haut).

M. Lignières a constaté que le streptocoque de l'anasarque du cheval subit l'action du sérum de Marmorek, tandis que l'action de ce dernier sur le streptocoque de la gourme du même animal est nulle.

MM. Méry et Lorrain ont confirmé les expériences de M. Marmorek en ce qui concerne son microbe, mais ils ne sont pas arrivés à un résultat positif en voulant préserver les animaux avec le sérum de Marmorek contre les streptocoques de plusieurs scarlatineux.

M. J. Courmont (de Lyon)[1] a fait de très nombreuses expériences sur la question et il arrive à ces conclusions que le sérum de Marmorek ne préserve les lapins que contre le streptocoque qui a servi à la fabrication de ce sérum et qu'il reste tout à fait inactif contre une série de streptocoques qui proviennent de plusieurs cas d'érysipèle. Remarquons ici en passant que M. Lemoine[2] était déjà arrivé antérieurement à préserver des lapins par le sérum de Marmorek, contre 4 échantillons de streptocoques de l'érysipèle.

N'étant pas arrivé à préserver les animaux contre les streptocoques de l'érysipèle par le sérum de Marmorek, M. J. Courmont pense que le streptocoque de Marmorek et le streptocoque de l'érysipèle appartiennent à deux espèces différentes et ne forment pas, comme le supposent MM. Marmorek et Arloing, une seule espèce microbienne. Il se croit d'autant plus autorisé à soutenir cette idée, que le streptocoque de Marmorek n'a jamais donné lieu dans ses expériences à des lésions produites par le streptocoque de l'érysipèle comme : érysipèle de l'oreille, abcès sous-cutané avec tissu lardacé; péritonite, péricardite, pleurésie purulente pseudo-membraneuse; ostéomyélite juxta-épiphysaire du jeune lapin (Lannelongue et Achard), etc.

En suivant l'exemple de M. Lignières (cité plus haut) nous avons réussi à immuniser les lapins contre notre streptocoque.

1. Presque toutes les expériences de M. J. Courmont sur le sérum de Marmorek sont consignées avec beaucoup de détails dans la thèse de J. Desse (*La sérothérapie antistreptococcique*, th. de Lyon, 1878).

2. Voir les *C. R. de la Soc. de biol.* du 23 oct. 1877 et du 12 févr. 1878.

En relatant nos expériences à la Société de biologie[1], nous avons insisté sur ce fait « qu'on peut immuniser les lapins avec le sérum de Marmorek contre d'autres streptocoques que celui de M. Marmorek lui-même en recourant à l'immunisation en plusieurs temps et après avoir étudié la virulence du streptocoque recueilli ».

Cependant, pour être juste, nous devons remarquer que notre streptocoque, par certains de ses caractères, ressemble beaucoup au streptocoque de Marmorek. En effet, il est d'une virulence extrême : après deux passages par les lapins il tuait déjà cet animal à 1/1 000 de cm. cube, en causant une septicémie aiguë avec épanchement hémorrhagique du péricarde et de la cavité péritonéale.

D'autre part nous ne sommes pas arrivés, même avec des cultures atténuées de ce microbe, à provoquer des lésions locales chez le lapin. Et c'est d'autant plus intéressant que le même streptocoque, avant de tuer notre malade par la septicémie aiguë, a donné lieu à un œdème dur du bras qui s'est propagé vers l'épaule et la paroi latérale droite du thorax.

IV. Enfin, on peut dégager de notre travail une indication thérapeutique au cas où l'on se trouverait en présence d'un malade semblable au nôtre. Si dans le liquide d'œdème ou bien dans le produit du raclage du tissu sous-cutané lardacé on trouve des diplocoques mêlés avec de très courtes chaînettes de coccus paraissant encapsulé, il faut faire immédiatement une injection de sérum antistreptococcique, en attendant que les recherches bactériologiques permettent de déterminer l'espèce à laquelle appartient le microbe isolé.

1. *C. R. de la Soc. de biol.*, séance du 31 déc. 1878.

Fig. 1 a f n c v t f

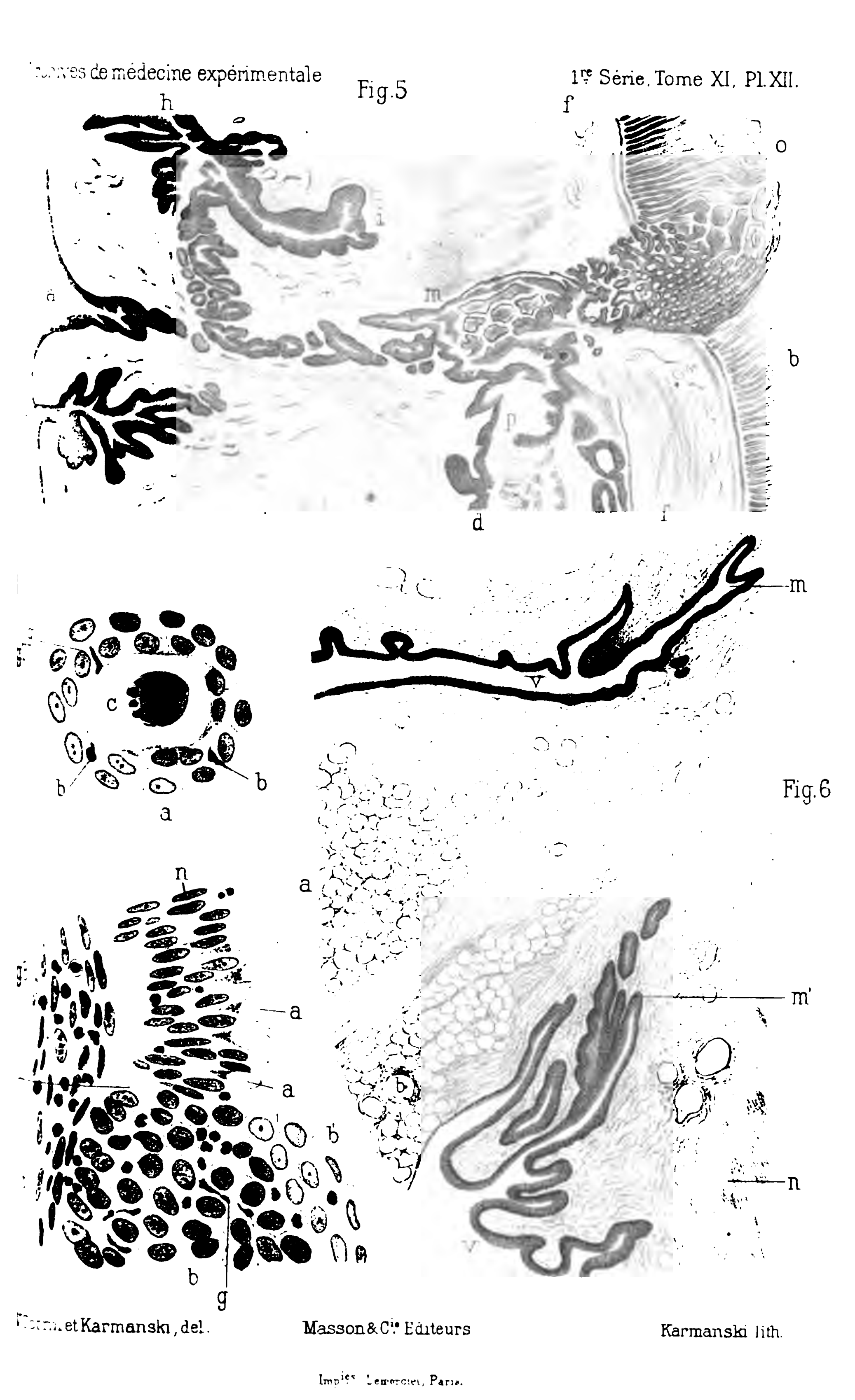
Fig. 2 m l m c c d

Fig 4 c h b l g d h

Fig 3 s f b b d s m

rnil et Karmanski, del. Masson & Cie Editeurs Karmansk

Impies Lemercier Paris



... et Karmanski, del.
Masson & Cie Éditeurs
Karmanski lith.
Impies Lemercier, Paris.

V

RÉGÉNÉRATION CICATRICIELLE

DES CAVITÉS MUQUEUSES ET DE LEUR REVÊTEMENT ÉPITHÉLIAL

Par MM. A. V. CORNIL et P. CARNOT

(Voir les planches XI et XII.)

Dans la livraison de novembre 1898 de ces *Archives*[1] nous avons donné le mode de régénération des conduits muqueux et de leur épithélium étudié dans l'uretère et dans la trompe ou corne utérine chez le chien. Le présent mémoire est la suite du précédent. Nous étudierons ce qui se passe dans la réparation cicatricielle de la vessie et de la vésicule biliaire du même animal.

Nous avons déjà fait à l'Académie de médecine des communications préliminaires et résumées sur ce même sujet[2].

I. — SECTION SIMPLE DE LA VESSIE

Une section simple de la vessie avec un instrument tranchant, scalpel ou ciseaux, se cicatrise très facilement pourvu qu'on fasse des points de ligature le long de la plaie.

Pour effectuer une opération de ce genre, il faut ouvrir le ventre par laparotomie sus-pubienne. Rien n'est plus simple alors que d'opérer sur la vessie. La plaie simple,

1. Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revêtement épithélial (pl. XV à XVIII, n° 6, novembre 1898).
2. Cicatrisation et reconstitution intégrale des cavités et conduits muqueux après une large ouverture, par MM. Cornil et Carnot, séance du 28 décembre 1897; — Sur la régénération des muqueuses, par MM. Cornil et Carnot, séance du 19 juillet 1898.

réunie par des points de suture, guérit par une cicatrice fibrineuse d'abord, puis fibreuse, de la paroi vésicale entre les deux couches fibro-musculaires et l'épithélium se reforme comme nous l'avons vu pour les réunions séro-séreuses, muco-muqueuses de l'intestin et pour les plaies de l'uretère, conduit tapissé par un épithélium de même nature que la vessie.

Du côté de la muqueuse, au niveau de la cicatrice, on observe des plicatures et des végétations du tissu conjonctif sous-épithélial et un revêtement épais d'épithélium pavimenteux stratifié, semblable à celui de la vessie. Ce revêtement épithélial s'enfonce plus ou moins profondément entre les plis et végétations.

Dans toute plaie de la partie supérieure de la vessie, le grand épiploon, membrane si étendue, si mobile chez le chien, se porte spontanément sur la partie péritonéale touchée et y contracte de suite une adhérence fibrineuse qui devient plus solide, cellulaire, vascularisée au bout de 4 ou 5 jours.

Aussi la paroi de la vessie incisée peut-elle se cicatriser par l'intermédiaire du grand épiploon qui y adhère spontanément sans qu'on ait besoin de la suturer avec cette membrane. Mais il faut alors empêcher le passage de l'urine dans le péritoine en pratiquant au milieu de la vessie une ligature transversale serrée avec un fil de catgut. On divise ainsi la vessie en deux cavités, l'une supérieure qui est incisée avec les ciseaux suivant une ligne antéro-postérieure, l'autre inférieure au-dessous de la ligature de catgut (fig. 1, A, page 415). Cette cavité vésicale inférieure reçoit l'urine par l'intermédiaire des uretères et l'expulse par l'urèthre. Après cette opération, l'épiploon recouvre les lèvres de l'incision et y adhère. On referme ensuite la cavité du ventre. La cicatrisation est complète au moment où, de huit à douze jours après, le catgut a été résorbé, et la vessie reprend son amplitude primitive.

II. — ABLATION DE LA CALOTTE SUPÉRIEURE DE LA VESSIE

Ce rôle si intéressant, si constant du grand épiploon nous a suggéré l'idée de remplacer par cette membrane une

grande partie de la vessie, toute sa calotte supérieure, par exemple. C'est ce que nous avons fait avec succès.

Pour cela, l'abdomen étant ouvert et la vessie mise à nu, nous plaçons au milieu du globe vésical et transversalement, une ligature de catgut qui la divise, en haltère, en deux cavités ne communiquant plus l'une avec l'autre. La cavité inférieure, qui reçoit les deux uretères et donne issue à l'urèthre, suffira pour l'excrétion de l'urine. La calotte supérieure

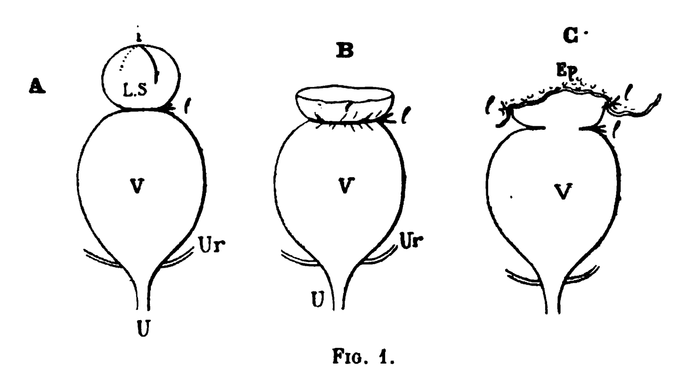


FIG. 1.

FIG. 1. — *A*. vessie liée en son milieu; *V*. partie inférieure de la vessie où se rendent les deux uretères *Ur* et d'où part l'urèthre *U*; *l*. ligature de catgut; *LS*, calotte supérieure vésicale; *i*, incision antéro-postérieure.
B, même signification des lettres. La calotte supérieure a été réséquée.
C, ligature de l'épiploon *Ep* au bord incisé de la calotte supérieure de la vessie.

est enlevée complètement (B, fig. 1). Elle est incisée avec les ciseaux suivant une ligne transversale un peu au-dessus de la ligature de catgut et parallèle à cette ligature. Ce qui reste de la vessie au-dessus de la ligature a pris la forme d'une coupe. Après cette résection de toute la calotte supérieure de la vessie, on amène l'épiploon et on le coud au bord de l'incision afin de fermer l'ouverture du moignon vésical (C, même figure). Après quoi le ventre est refermé.

Nos chiens ainsi opérés n'ont éprouvé d'autre inconvénient qu'une miction un peu plus fréquente pendant les premiers jours, ce qui était dû à la diminution de la capacité de la vessie.

En les sacrifiant au bout de 8 jours, alors que la ligature médiane de la vessie était relâchée et que le catgut s'y était

en partie résorbé, mais avant que la vessie eût repris sa distension normale par l'urine, on pouvait constater que la calotte vésicale était solidement reconstituée à l'aide du grand épiploon.

Nous avons présenté à l'Académie de médecine (*Bulletin*, tome 39, page 121, 1898) deux vessies réparées qui avaient récupéré leur volume primitif, et qui étaient très bien cicatrisées, l'une ayant subi une incision simple de sa partie supérieure, l'autre dans laquelle la calotte vésicale supérieure avait été enlevée complètement au-dessus de la ligature de catgut et remplacée par le grand épiploon. Dans cette dernière expérience, on avait pratiqué cinq points de suture entre le grand épiploon et les bords de l'incision circulaire de la vessie. Le chien opéré le 25 janvier 1897 avait été sacrifié 7 jours après, le 1er février. La vessie était complètement reconstituée, mais il y avait encore à la surface de la muqueuse nouvelle un peu de sang coagulé. La cicatrice, examinée du côté du péritoine, présentait un tissu conjonctif nouveau abondant, infiltré de sang et elle adhérait intimement à la paroi antérieure de l'abdomen.

Les observations de ce genre, où la calotte supérieure de la vessie est remplacée par le grand épiploon, nous permettent de voir qu'au bout de 7 à 10 jours la muqueuse est complètement reconstituée, couverte de ses couches stratifiées d'épithélium normal sur toute la partie nouvelle formée par le péritoine.

La figure 3 de la planche XI nous montre tous les détails de la zone réparée comprise entre deux fils de ligature.

Cette figure représente, à un faible grossissement, une coupe perpendiculaire à la surface de la muqueuse au niveau du plafond vésical.

Les lettres *s*, *s* indiquent la limite de la muqueuse ancienne; toute la partie *b b*, marquée à sa surface par des végétations et des plis, couverte partout d'un revêtement d'épithélium stratifié normal, est constituée dans sa profondeur par un tissu conjonctif épais, vascularisé, riche en cellules plasmatiques et en leucocytes, fourni par le grand épiploon enflammé et épaissi. Cette partie *b b* est comprise

entre deux points de suture vésico-péritonéale dont on voit les traces de chaque côté en *f* et *m*. En *f*, en effet, on reconnaît les restes du fil qui s'insinue dans une dépression profonde. En *m*, on n'aperçoit plus le fil, mais seulement des dépressions irrégulières, papillaires, plicaturées, qui s'enfoncent à la limite du tissu conjonctif nouveau et de la muqueuse ancienne. Tous ces enfoncements, ces plis et saillies papillaires sont tapissées par d'abondantes couches de cellules d'épithélium vésical.

La muqueuse vésicale est donc complètement reformée dans son revêtement épithélique aussi bien que dans son tissu conjonctif avant que la vessie elle-même ne soit distendue par l'urine et n'ait repris intégralement sa fonction en tant que réservoir urinaire. Les plicatures et végétations de la surface muqueuse seront effacées plus tard lorsque la vessie sera distendue par l'urine. Il n'est pas jusqu'aux faisceaux musculaires de la partie saine qui ne soient étirés par le tissu cicatriciel et qui ne s'avancent déjà sur les limites de la cicatrice fibreuse à sa périphérie.

Il est intéressant de voir l'épithélium vésical, dans sa grande vitalité de reproduction, recouvrir non seulement toute la surface cicatricielle, mais encore pénétrer très profondément dans le trajet parcouru par les fils de ligature placés entre la muqueuse vésicale et le grand épiploon. Ces fils forment en effet des fistules microscopiques dont les cavités irrégulières sont partout tapissées par un épithélium stratifié semblable à celui de la vessie.

Ces cellules épithéliales du trajet des fils sont un peu variables dans leur forme. Ainsi nous avons figuré dans la figure 4, planche XI, une partie de la surface de la dépression *f* précisément dans le point *a* (fig. 3).

Là, la couche épithéliale est mince; le tissu conjonctif *g* (fig. 4) qui la soutient est riche en leucocytes *l*; il existe une rangée de cellules épithéliales cubiques *h*, *h* et, du côté de la cavité, des cellules épithéliales allongées *c*, *d*, qui font saillie du côté du fil. Certaines de ces cellules sont bout à bout *b*, et vont s'accoler aux brindilles du fil qui se trouvent à côté.

Le plus ordinairement la cavité occupée par les fils est tapissée de trois à cinq ou huit couches de cellules stratifiées dont les cellules basales, implantées sur le tissu conjonctif sont cubiques ou cylindriques, les suivantes polyédriques par pression réciproque, et les plus superficielles aplaties. Telle est la disposition que l'on peut voir dans la figure 8 de la planche XII en *b*. On voit là une série de couches de cellules vésicales dont les plus rapprochées du tissu conjonctif *t* sont cylindriques, souvent avec plusieurs noyaux, tandis que les plus superficielles *b'* sont aplaties. On peut voir de *b* en *b'* la grande quantité de cellules migratrices qui existent entre les cellules pavimenteuses soit vivantes, s'effilant entre ces cellules et passant entre elles pour arriver jusqu'à la surface du revêtement, soit réduites à des grains irréguliers, arrondis ou irréguliers de nucléine.

C'est généralement la couche de cellules la plus rapprochée du tissu conjonctif qui présente le plus de figures de division directe ou indirecte de noyaux, ce qui s'explique facilement puisque les cellules qui s'implantent sur ce tissu sont plus directement en contact avec les sucs nutritifs apportés par les vaisseaux. Cependant on voit aussi assez souvent des cellules en division directe ou indirecte au milieu du revêtement épithélial.

A l'intérieur des dépressions ou cavités anfractueuses, à surface irrégulière, souvent papillaire, tracées par le trajet des fils on trouve toujours soit le long des fils entre leurs brindilles, soit dans les cavités voisines des fils, mais n'en contenant pas, une grande quantité de leucocytes polynucléaires plus ou moins mortifiés et granulo-graisseux ou réduits à l'état de grains de nucléine.

Ces globules blancs qui accourent au niveau des fils et à leur pourtour de suite après l'opération n'empêchent nullement le processus réparateur. Ils accompagnent, comme cela a toujours lieu, la coagulation de fibrine et précèdent la formation des cellules plasmatiques et la fixation des cellules d'épithélium à la surface des dépressions. Mais leur migration continue pendant quelques jours soit dans le tissu conjonctif néoformé, soit dans le revêtement épithélial, pendant

tout le temps de l'activité inflammatoire du processus.

Du 7e au 12e jour une inflammation de l'épithélium s'observe également sur toutes les parties du revêtement épithélial nouveau aussi bien au niveau de la muqueuse reconstituée que le long du trajet des fils. Souvent, au milieu des cellules épithéliales dont les couches sont épaisses, on rencontre, sur les coupes, en outre des cellules en division directe ou indirecte, de petits abcès microscopiques, caractérisés par une lacune sphérique contenant, au milieu de liquide, quelques globules blancs altérés ou des débris de nucléine provenant de leur destruction.

Nous avons représenté dans la figure 7 (planche XII) un de ces abcès minuscules contenu dans la partie superficielle du revêtement épithélique. Sa cavité, très régulière, est limitée par des cellules d'épithélium pour la plupart aplaties. Il contient un amas de granulations de nucléine *c*, provenant de la destruction de globules blancs. On voit ces derniers *b*, *b'*, *g*, passer en s'étirant entre les cellules épithéliales voisines.

Cette prolifération réellement prodigieuse de cellules épithéliales sur la surface de réparation vésicale, sur les plis et végétation qu'elle présente et surtout dans les trous et trajets de fils, à une très grande distance et suivant tout leur parcours, donne lieu par places à toute l'apparence des épithéliomes pavimenteux tubulés, papillaires ou lobulés. Les enfoncements tubulés garnis ou même remplis d'épithélium pavimenteux que nous avons représentés à de faibles grossissements en *m* figure 3, en *m'* figure 6, en *c*, *d*, en *h*, *d*, figure 5, donnent tout à fait l'aspect de coupes d'épithéliome pavimenteux. L'examen à un fort grossissement confirme cette analogie par la constatation de nombreuses cellules en division directe et indirecte et par la présence de cellules très volumineuses parfois avec plusieurs noyaux arborescents, à excroissances multiples et des cavités en physalide contenant ou non des globules blancs dans leur intérieur. Ces dégénérescences muqueuses des cellules d'épithélium sont comparables aussi à celles des épithéliomes.

Nous verrons bientôt que des plaies analogues de l'in-

testin et des trous de fils peuvent donner lieu à des multiplications de l'épithélium cylindrique intestinal comparables aux épithéliomes à cellules cylindriques.

III. — OCCLUSION DE LA VESSIE PAR L'INTESTIN GRÊLE; UNION DE L'ÉPITHÉLIUM VÉSICAL AVEC CELUI DE L'INTESTIN

(Expérience de R. Marie.)

La facilité de la migration des cellules de revêtement le long des fils, a produit de très curieuses conséquences dans une expérience de M. le Dr René Marie.

M. le Dr René Marie, préparateur de mon laboratoire, après avoir excisé la calotte supérieure de la vessie, avait comblé la perte de substance par une anse intestinale et il avait uni par des points de suture la tunique musculaire de l'intestin avec la section de la vessie. Par hasard, l'aiguille de Reverdin, passée dans l'intestin, avait touché et lésé la muqueuse de l'intestin, en sorte que le trajet de l'aiguille et du fil à ligature s'étendait de la surface de la muqueuse intestinale à celle de la vessie. L'animal ayant été sacrifié 16 jours après l'opération, le trajet de ces fils était comblé par un revêtement de cellules cylindriques du côté de l'intestin, de cellules pavimenteuses stratifiées du côté de la muqueuse vésicale. Ce trajet, présentant le long de son parcours des diverticules irréguliers et des saillies papillaires, était partout tapissé d'épithélium épais. La lumière des trajets était remplie par places, de globules blancs, de globules rouges et de cellules détachées.

Nous avons représenté, avec un très faible grossissement, dans la figure 5 de la planche XII, une coupe comprenant toute la cicatrice établie entre la vessie et l'intestin. La surface de la muqueuse vésicale *a* présente un revêtement épithélial complètement constitué qui s'enfonce dans les nombreuses dépressions *c*, *d*, *h*, *i* arborescentes, en forme de feuilles de fougères donnant l'apparence de l'épithéliome pavimenteux.

Le trajet du fil qui avait lié la vessie à l'intestin était

venu toucher la muqueuse intestinale *b* dont on reconnaît la structure à ses villosités *o* et à ses glandes en tube *b*.

Une dépression de la muqueuse intestinale s'observe au milieu de sa surface dessinée et là, la couche de la muscularis mucosæ comme celle du tissu conjonctif est interrompue par une perte de substance comblée par une formation nouvelle de papilles couvertes de cellules cylindriques.

Cette dépression de la muqueuse intestinale tapissée de cellules cylindriques se continue en *m* (fig. 5), avec les cavités anfractueuses venues de la vessie et présentant un épithélium pavimenteux stratifié.

Nous avons dessiné, dans la figure 8, le mode d'union de l'épithélium cylindrique avec l'épithélium pavimenteux. Cette union se fait par simple contact au point précis *l*, de *n* à *l*, ce sont des cellules cylindriques en plusieurs couches dont la plus superficielle *a* est riche en éléments caliciformes; de *l* en *b* on a des cellules pavimenteuses polyédriques, dont les plus rapprochées du tissu conjonctif *t* sont cubiques ou cylindriques, souvent à plusieurs noyaux, les couches moyennes polyédriques par pression réciproque et les plus superficielles *b'* aplaties. Les cellules pavimenteuses sont simplement unies par le contact avec les cellules cylindriques, sans qu'on voie aucune transition entre elles. Chaque revêtement épithélique conserve donc ses caractères propres à leur point d'union, ce qui, au point de vue de l'anatomie générale, a bien son importance. Beaucoup de noyaux en division directe ou indirecte se montrent dans ces dépressions et unions muco-muqueuses.

La conservation des caractères propres de deux muqueuses unies artificiellement l'une avec l'autre est d'ailleurs un fait général sans exception. Ainsi, dans nos expériences comme dans celles de M. Chaput ou à la suite d'opérations chirurgicales, nous avons vu souvent des réunions complètes, anciennes, parfaites, de la muqueuse de l'intestin grêle avec celle du gros intestin, de l'estomac avec la muqueuse de l'intestin grêle ou du gros intestin.

Au niveau de ces réunions, l'épithélium superficiel, les glandes, les villosités, les follicules clos conservent exacte-

ment les caractères de la muqueuse normale d'où ils proviennent; l'union, tellement intime que la cicatrice a presque disparu, se fait brusquement entre les cellules, sans intermédiaire. En d'autres termes, un segment de muqueuse étant uni avec une muqueuse de structure différente, chacun des segments conserve au niveau de la cicatrice ses caractères propres, dans son revêtement épithélique, dans ses glandes, dans la disposition de ses papilles ou de ses villosités.

Si nous nous reportons maintenant à la figure 5, nous ferons remarquer que la force végétative des cellules vésicales était plus manifeste que celle des cellules cylindriques intestinales, car l'épithélium vésical tapissait des cavités jusqu'en *p*, dans la couche musculaire de l'intestin. Il en résultait que le pseudo-épithéliome pavimenteux parti de la vessie était beaucoup plus étendu que le pseudo-épithéliome à cellules cylindriques parti de l'intestin en suivant les trous de fils.

Ces faits expérimentaux nous expliquent comment des parasites quelconques plus ou moins volumineux logés dans des dépressions ou des ulcérations des muqueuses peuvent être entourés en grand nombre et de toutes parts par des cellules épithéliales qui sont tout à fait semblables à celles des épithéliomes et semblablement disposées.

Que devient le fil de catgut placé transversalement au milieu de la vessie pour la partager en deux cavités? Il se résorbe insensiblement et finit par disparaître. Mais dans cette évolution il se rapproche peu à peu de la muqueuse vésicale; il peut entrer dans la cavité de la vessie et être en partie éliminé par l'urine. C'est le même processus que nous avons étudié dans un précédent mémoire en ce qui concerne l'uretère. Le catgut coupe et détruit successivement dans sa migration le péritoine, les couches musculaires de la vessie, le tissu conjonctif et le revêtement muqueux par un procédé inflammatoire, par un ramollissement des tissus avec infiltration de nombreux leucocytes; il laisse à son voisinage des cellules géantes et un tissu cicatriciel. Ainsi, dans une de nos vessies tout à fait réparée et distendue par l'urine, la cicatrice laissée par le catgut avait la direction d'un équateur

sous la forme d'une saillie légère et dure formée dans les couches externes du réservoir urinaire. Lorsque le catgut arrive, dans cette migration de dehors en dedans, au niveau du tissu conjonctif sous-épithélial, il détermine des végétations villeuses et des plicatures couvertes de nombreuses couches d'épithélium.

IV. — REMPLACEMENT D'UNE PARTIE DE LA VESSIE PAR DE LA PEAU (Expérience de R. Marie.)

La facilité d'union des membranes couvertes d'un revêtement épithélique très différent est bien mise en évidence

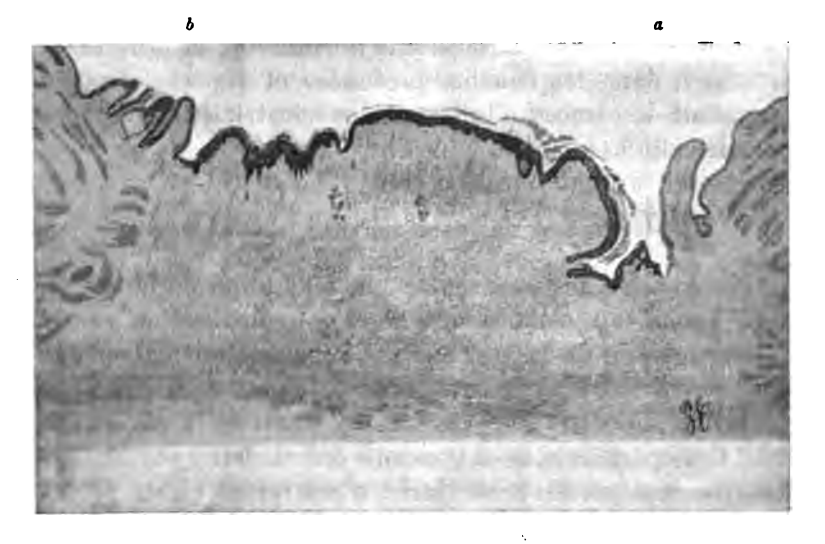


FIG. 2.

La peau est figurée de *a* en *b*. Elle a conservé des couches épidermiques et ses follicules pileux.

par l'expérience dans laquelle M. R. Marie a remplacé par de la peau une perte de substance de la vessie chez le chien. On en trouve aussi la possibilité dans les opérations d'exstrophie de la vessie chez l'homme. M. René Marie avait opéré un chien noir dont un lambeau de peau soigneusement rasé, retourné en conservant autant que possible sa

circulation sanguine, avait été fixé par des points de suture aux lèvres de l'incision vésicale.

L'opération avait très bien réussi, comme le montre la coupe de la muqueuse vésico-cutanée dessinée ci-dessus.

Cette expérience, dont M. René Marie a communiqué les résultats à la Société anatomique, est très curieuse, en ce sens que toutes les couches épidermiques de la peau étaient parfaitement conservées, les papilles cutanées couvertes de leur corps muqueux à cellules pigmentées, les divers strates et l'épiderme corné en partie détaché. On voyait aussi sur les coupes les follicules pileux, des poils qui avaient poussé depuis l'opération et des glandes sébacées.

Dans la couche profonde du derme, il y avait des faisceaux musculaires cutanés conservés. A la limite de la peau et de la vessie, dans les couches profondes et superficielles on constatait les traces d'inflammation cicatricielle avec des îlots de cellules géantes.

V. — INCLUSION DU GRAND ÉPIPLOON DANS LA VESSIE

Pour varier nos expériences de réparation de la vessie, nous avons fait d'abord une assez longue incision sur le globe supérieur de la vessie et nous y avons fait entrer une lame assez volumineuse du grand épiploon. Après quoi, le pédicule épiploïque a été cousu aux bords de la plaie vésicale. Ces opérations, dont plusieurs ont été faites par M. Carnot, d'autres par M. René Marie, n'ont réussi qu'en partie. En effet, bien que le grand épiploon invaginé dans la vessie continuât à recevoir ses vaisseaux et ne fût pas séparé d'eux, cependant, pour empêcher le passage de l'urine dans le péritoine, il était nécessaire de serrer un peu le pédicule épiploïque au niveau de la plaie vésicale. Il en résultait que la partie de l'épiploon insérée dans la vessie ne possédait pas une irrigation sanguine ni une vitalité suffisantes. Aussi la partie invaginée n'était-elle pas toujours complètement recouverte d'épithélium vésical. Nous avons eu aussi des accidents d'infection, probablement parce que l'urine du chien n'est pas absolument aseptique.

Nous avons sacrifié les chiens de 10 à 15 jours après l'opération. Après ouverture de la vessie, le grand épiploon se montrait comme un gros bourgeon saillant dans la vessie, parfois couvert dans sa partie saillante d'une couche grisâtre, comme pseudo-membraneuse formée de fibrine et de globules de pus. En pareil cas il n'y avait pas de réfection de la muqueuse sur la partie de l'épiploon saillante dans la vessie. Mais toujours, même dans les faits précédents, il y avait une réparation, des couches épaisses d'épithélium vésical à la surface du pédicule épiploïque, au point où son tissu se continuait avec la paroi de la vessie.

La figure 6 de la planche XII représente la coupe de la partie rétrécie du pédicule épiploïque insérée entre les deux lèvres de la plaie vésicale 8 jours après l'opération.

Les lettres *m* et *m'* représentent la paroi vésicale ancienne à laquelle est soudé par une cicatrice fibreuse le grand épiploon *a*, qui fait dans la vessie une saillie considérable qui n'est pas représentée ici. Le grand épiploon est caractérisé à ce faible grossissement par les vésicules adipeuses et son tissu conjonctif lâche vascularisé.

Ce qu'il y a de plus intéressant dans cette figure, ce sont les fentes sinueuses *vm*, *v'm'* qui séparent la vessie du pédicule du bourgeon épiploïque qui occupe la partie centrale du dessin. Ces fentes minces sont irrégulières du côté de la vessie, avec des dépressions et des saillies multiples qui leur donnent, surtout en *v'm'*, l'apparence de l'épithéliome tubulé. Il y a là plusieurs couches superposées d'épithélium pavimenteux. Cet épithélium se continue directement avec les mêmes caractères sur le pédicule du bourgeon épiploïque et même parfois sur toute sa surface. Mais il est ou aminci ou absent sur le bourgeon saillant, surtout s'il y a eu de la suppuration à sa surface ou une couche pseudo-membraneuse. Ses cellules épithéliales ne se forment ni ne s'appliquent à la surface du tissu épiploïque enflammé ou modifié en partie.

VI. — DIVERSES AUTRES EXPÉRIENCES FAITES SUR LA VESSIE

Nous rapportons diverses autres expériences faites sur la vessie, bien que leurs résultats n'aient pas été constants

et que nous ayons eu souvent de l'infection de la plaie.

Nous avons d'abord essayé de retourner en dehors la partie supérieure de la vessie après sa division en deux cavités. Lorsque, la cavité divisée en deux par une ligature médiane, la calotte supérieure était réséquée (voir fig. 3, p. 427, C), nous rabattions le bord de la cupule *ll*, de manière à l'amener en contact avec la paroi de la vessie et nous l'y fixions par des points de suture. Nous voulions voir ce que deviendrait l'épithélium de la vessie retournée en contact direct avec le péritoine.

Nous avons tenté deux expériences pour savoir ce que devient un lambeau de la vessie séparé tout à fait de l'organe et abandonné dans le péritoine.

Dans ce but, nous commencions d'abord par provoquer une vascularisation nouvelle entre le grand épiploon et le globe supérieur de la vessie en cousant la membrane à l'organe urinaire (D, fig. 3). Dans une seconde opération, on serrait transversalement le milieu de la vessie par une ligature de la vessie, on enlevait le globe supérieur de ce réservoir attenant déjà au grand épiploon et nourri par ses vaisseaux et on éloignait autant que possible ce lambeau vésical de la vessie (E, fig. 3).

Malgré cette précaution, sur deux expériences faites comme ci-dessus, le lambeau vésical supérieur est venu s'accoler à nouveau à la partie réséquée de la vessie. Lorsque le chien a été tué, c'est-à-dire un mois après l'opération, la vessie présentait deux cavités superposées communiquant entre elles : une cavité supérieure représentant le lambeau séparé qui s'était transformé en une cavité arrondie communiquant par une fistule étroite avec la vessie laissée en place (F, fig. 3). Cette dernière présentait elle-même un rétrécissement médian dû à la constriction du catgut. Celui-ci cependant avait cédé, de façon que les deux cavités inférieures communiquent aussi entre elles (G, fig. 3).

Dans notre seconde expérience du même ordre, le lambeau vascularisé d'abord par le grand épiploon puis détaché ne s'était pas réuni à la vessie. Il en était resté éloigné. Lorsque le chien fut tué, c'est-à-dire 70 jours après l'opéra-

tion, la vessie était parfaitement refaite, bien cicatrisée ; un des fils était entouré de sels calcaires.

La calotte vésicale réséquée et abandonnée dans le ventre

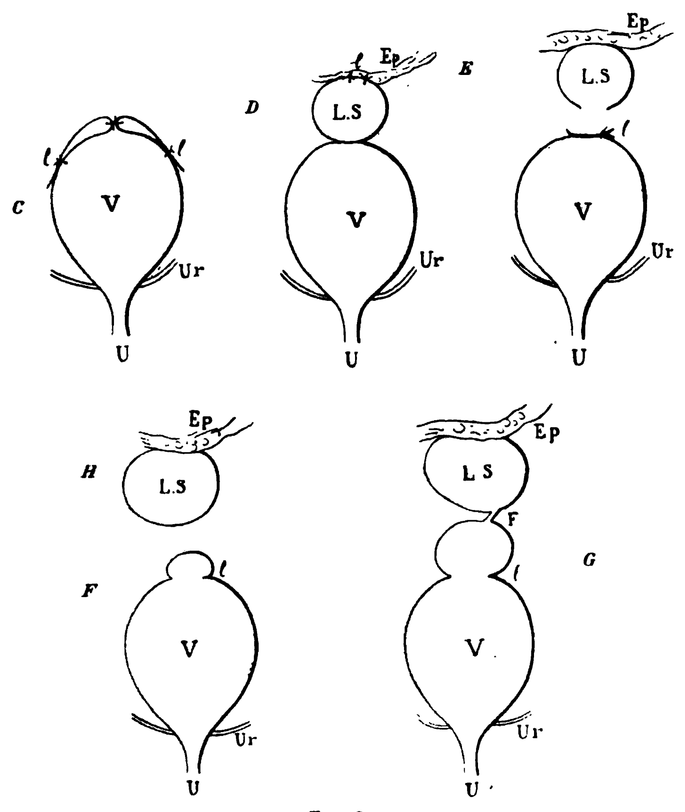


Fig. 3.

C. vessie dont le segment supérieur est renversé.
D. vessie dont le segment supérieur est lié au grand épiploon.
E. séparation de ce segment.
F. vessie dont le segment supérieur séparé d'abord s'est ressoudé ensuite à ce réservoir urinaire.
G. vessie trilobee par la soudure du segment supérieur *LS* et par la ligature médiane au catgut.
H. segment supérieur isolé transformé en un kyste suppuré.

s'était fermée de toutes parts en forme d'une petite sphère adhérente à l'épiploon et contenant un liquide qui était du pus. Il y avait eu par conséquent un léger degré d'infection dans ce cas (H, fig. 3).

Nous avons essayé aussi de curetter la vessie en enlevant sa muqueuse, de la toucher au nitrate d'argent pour étudier son mode de réparation, mais nous n'avons pas obtenu de résultat digne d'être noté.

VII. — OPÉRATIONS SUR LA VÉSICULE BILIAIRE

Les deux premières opérations d'ouverture avec renversement en dehors de la vésicule biliaire ayant pleinement réussi, et s'étant terminées par une réparation cicatricielle complète de cette cavité, nous les avons publiées dans la séance du 28 décembre 1896 de l'Académie de médecine. Dans ces deux premières expériences, chez le chien, après avoir ouvert le ventre et lié préalablement le canal cystique au-dessus de la vésicule, nous avons ouvert cette dernière à sa face inférieure libre, sur toute sa longueur de son extrémité renflée à son col. La bile contenue dans la cavité était pompée avec des tampons de ouate stérile. Le sang était arrêté avec un peu de gélatine. On faisait en sorte, au niveau du col de la vésicule, de ne pas lier les vaisseaux qui s'y rendent.

La vésicule ouverte et séparée en deux valves était retournée et maintenue retournée par des fils de suture passant entre le foie, au-dessus de la vésicule, et la membrane externe de celle-ci. La face inférieure du foie était ainsi en contact avec les cellules cylindriques de la muqueuse vésiculaire.

Ces deux chiens, sacrifiés l'un 25 jours, l'autre 28 jours après l'opération, présentaient des lésions identiques qui sont figurées à de faibles grossissements dans les figures 1 de la planche XI, et dans la figure 4 intercalée page 429.

Sur une coupe comprenant, comme la figure 4 (page 429), la surface du foie *g*, *g* et toute la section transversale de la vésicule, on voit que cette cavité muqueuse a changé de place. Elle n'est plus saillante et libre dans le sillon qui sépare deux lobes hépatiques. Elle est au contraire enfoncée profondément et les deux lobes voisins se sont reformés au-dessous d'elle en s'unissant entre eux par une longue cicatrice linéaire *c i*. Cette cicatrice linéaire, très solide après 25 jours,

unit par du tissu fibreux vascularisé deux feuillets opposés de la capsule de Glisson. Elle est de plus consolidée par une adhérence du grand épiploon *e*, uni aux deux extrémités *g*, *g'* avec la capsule glissonnienne.

Cet enfouissement, cette rétraction de la vésicule biliaire enflammée ou touchée par une plaie, est très remarquable, aussi bien que constant. Nous l'expliquerons bientôt.

Lorsqu'on examine, avec le faible grossissement de la figure 4, la partie inférieure du dessin, on voit la vésicule biliaire complétement reconstituée. Celle-ci s'est refaite partout avec ses plis et villosités, avec du tissu conjonctif périphérique épais qui se continue avec celui du foie et aussi avec la cicatrice *ci* qui unit les deux lobes et éloigne la vésicule de la surface hépatique.

La figure 1 de la planche XI montre aussi une vésicule bi-

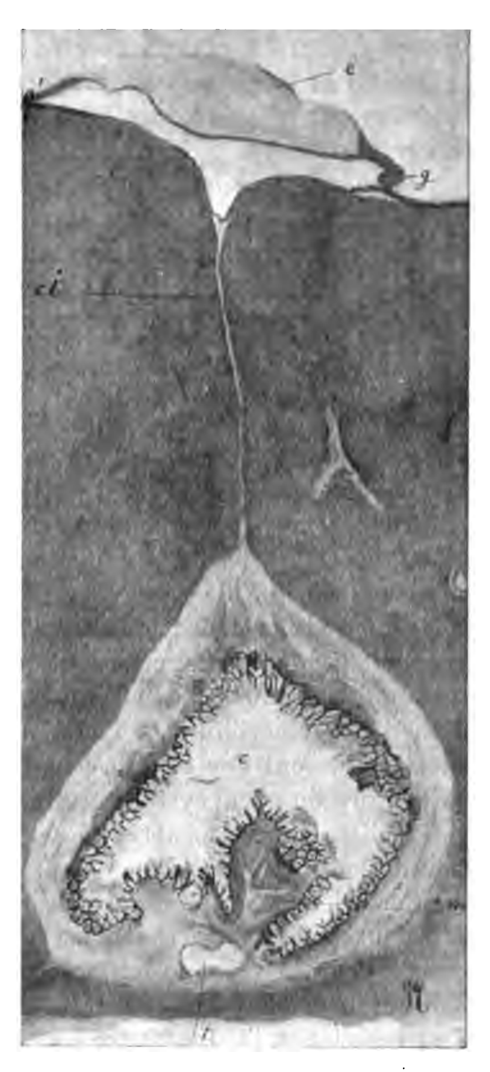


Fig. 4.

c, cavité de la vésicule reconstituée, dont la muqueuse présente ses nombreuses plicatures normales : *t*, trou du fil, situé au niveau de la partie retournée, qui présente deux gros bourrelets ; *ci*, cicatrice linéaire unissant les deux parties du foie qui re couvrent la vésicule et complètent la cavité ; *e*, grand épiploon consolidant cette cicatrice et adhérant en *g* à la capsule de Glisson.

liaire canine tout à fait réparée qui avait été ouverte en long et renversée en dehors. Elle est entourée de lobules hépatiques *f, f, f*. La cavité *c* montre à sa surface les plis et les villosités *v;* le tissu de la muqueuse est épais surtout au point *m* qui répond à la cicatrice la plus épaisse au niveau du retournement.

La figure 2 de la planche XI est destinée à donner les détails de structure des plis et villosités. Leur tissu fondamental mince, vascularisé, présente une ou plusieurs couches de cellules cylindriques très régulières. Ces cellules sécrètent toutes un filament de mucus qui vient se coaguler en *m* au milieu des espaces interpapillaires. Ce mucus, mêlé à du sang, est rouge, épais, dur, dense comme un calcul, très difficile à couper au rasoir. C'est évidemment ce mucus et le sang qui deviendraient l'origine de calculs s'il s'en développait dans la vésicule ainsi altérée.

Ainsi nous avons débuté par deux succès, par deux cicatrisations complètes de la vésicule biliaire et par une reconstitution absolue de sa cavité. Mais on n'est pas toujours aussi heureux. D'abord les chiens opérés souffrent toujours pendant 24 heures; ils se tordent, poussent des cris plaintifs lorsqu'ils reviennent de l'hébétude où les avaient mis l'injection d'atropomorphine et l'inhalation du chloroforme. On dirait qu'ils ont une colique hépatique. Il est probable que la ligature du canal cystique est la cause de cette souffrance qui d'ailleurs diminue après 24 heures et ne se prolonge que peu de jours.

Postérieurement à ces deux expériences, nous en avons fait deux autres pour étudier les premières phases de la réparation de la vésicule biliaire après une simple section, sans retournement de sa paroi. Nous avons sacrifié ces chiens l'un trois jours, l'autre quatre jours après l'opération. Cette dernière avait consisté dans l'ouverture médiane et longitudinale de la vésicule, après ligature du canal cystique. On n'avait pas réuni avec des fils les bords de la section de la vésicule et la plaie avait été abandonnée aux seules forces de la nature.

A l'autopsie du premier chien, trois jours après l'opéra-

tion, un épanchement de sang coagulé existait au niveau de la plaie, les deux lobes de foie voisins s'étaient rapprochés et le grand épiploon fermait cet hématome du côté du péritoine. Nous avons fait durcir toute la pièce pour en faire des coupes. Sur les coupes perpendiculaires à la surface du foie et au grand axe de la vésicule et passant au milieu de la pièce, on voyait un infundibulum allant de la surface du foie au fond occupé par la vésicule. Du côté de la surface, cette cavité, remplie de sang coagulé, était limitée de chaque côté par le foie; à son tiers supérieur commençait la vésicule qui en formait la membrane interne dans tout le reste de son étendue. La vésicule était plissée et présentait même de grandes plicatures irrégulières, car elle était revenue sur elle-même. On trouvait du sang et de la fibrine dans l'intérieur de la vésicule et tout autour d'elle avec des signes manifestes d'inflammation. Dans la partie la plus rétrécie de la vésicule du côté de la section, ses deux parois étant presque au contact, séparées seulement par un peu de fibrine et, là où devait se faire la cicatrice, on voyait déjà de grandes cellules plasmatiques pénétrer de chacune des parois opposées de la membrane conjonctive de la vésicule, dans la fibrine. C'était déjà le début du tissu cicatriciel. Les cellules cylindriques superficielles de la muqueuse vésiculaire étaient mortifiées en grande partie par leur contact avec le sang.

Lorsque les coupes passaient aux extrémités de l'ovoïde vésiculaire, on avait une coupe de la vésicule biliaire revenue sur elle-même, mais normale et sans trace de cicatrice.

Les sections de la vésicule opérée depuis quatre jours nous ont montré des lésions analogues, avec une réparation cicatricielle un peu plus avancée.

EXPLICATION DES PLANCHES

Planche XI.

Fig. 1. — Coupe transversale de la vésicule biliaire d'un chien. examinée 28 jours après l'opération, réparée après avoir été ouverte en long et renversée en dehors. Elle est entourée partout par des lobules hépatiques *f, f, f*.

(Grossissement de 12 diamètres).

c. Cavité de la vésicule reconstituée complètement et présentant partout des plis et des villosités *v*. Le tissu de la muqueuse est entouré de tissu conjonctif plus abondant au point où la muqueuse a été retournée en *m* et au point coupé qui est le siège d'un tissu de cicatrice *t* qui répond à la section longitudinale de la vésicule.

Fig. 2. — Elle représente à un grossissement de 250 diamètres trois des plis de la surface de la vésicule, figurés en *v* dans la figure précédente.

Ces plis sont formés par une mince travée de tissu conjonctif vascularisé *t*, tapissée de chaque côté de cellules cylindriques *c*, *c*. Les cavités de ces plicatures sont remplies de mucus *m*, *m*, dense, sécrété par les cellules, de telle sorte qu'on voit souvent un filament unique sortir de chacune d'elles pour s'unir aux filaments analogues en une masse centrale et compacte. — *d*. Coupe transversale de l'une de ces cavités.

Fig. 3. — Partie supérieure de la vessie qui s'est reformée complètement huit jours après son ablation.

s, *s*. Surface de la vessie ancienne; la surface de la cicatrice tout à fait réparée et couverte partout de nombreuses couches d'épithélium stratifié est végétante et papillaire avec de grandes dépressions irrégulières, comme en *m*. En *f*, il existe une partie de catgut avec lequel on avait fait la suture. Le trou du fil est marqué par une dépression vide *a*. Le passage du fil est tapissé lui-même de cellules épithéliales.

IG. 4. — Elle représente un bord de la fente laissée par le passage du fil à un fort grossissement et les cellules épithéliales de nouvelle formation qui le tapissent.

g. Tissu conjonctif contenant aussi des leucocytes. — *h*. *h*. Couche épithéliale basale adhérente au tissu conjonctif et d'où partent d'autres cellules épithéliales allongées *c*. *d*, *b* qui vont presque sur la surface du fil.

Planche XII.

Fig. 5. — Union de la muqueuse de la vessie avec la muqueuse de l'intestin grêle chez un chien, suivant le trajet d'un fil de suture placé entre ces deux cavités (très faible grossissement).

a. Surface de la vessie au niveau de l'ablation d'une partie de la muqueuse. La perte de substance a été réparée et elle présente des végétations et des enfoncements profonds irréguliers *a*, *cd*, *hi*, donnent tout à fait l'apparence d'un épithéliome à cellules pavimenteuses.

b. Surface de l'intestin grêle avec ses glandes en tube. En *o*. on voit des villosités au-dessous de la couche des glandes tubulaires; *f*, tissu conjonctif sous-muqueux.

m, Point d'union des cellules pavimenteuses venues de la vessie avec les cellules cylindriques venues de l'intestin. Cette union est représentée dans la figure 8 avec un plus fort grossissement.

p, *d*. Cavités laissées le long du fil et tapissées de cellules pavimenteuses.

FIG. 6. — Résultat de l'opération consistant à inclure le grand épiploon dans la vessie, chez le chien, huit jours après l'opération.

a, Grand épiploon avec ses vésicules adipeuses *a* et ses veines *b* forment un un gros bourgeon saillant dans la vessie. Il est limité de chaque côté de la coupe en *v* et *v'* par une longue rainure tapissée du côté de la paroi de la vessie aussi bien que du côté du grand épiploon par un épithélium stratifié vésical. Ce revêtement épithélial tapisse toutes les saillies et nombreuses dépressions *m*, *m'*. De *v'* à *m'* on voit une formation considérable de cellules épithéliales donnant l'apparence des dépressions, tubes et lobules des épithéliomes pavimenteux.

FIG. 7. — Abcès microscopique contenu dans la couche superficielle du revêtement épithélial au niveau de la réparation de la vessie.

a. Cellules épithéliales; *b*, *b'*, *g*, cellules lymphatiques migratrices entre les cellules d'épithélium.

c. Cavité du petit abcès contenant un amas de granulations de nucléine provenant des globules blancs.

FIG. 8. — Union de l'épithélium cylindrique de l'intestin avec l'épithélium pavimenteux de la vessie au niveau du point représenté en *m* dans la figure 5.

t. Tissu conjonctif basal infiltré de globules blancs.

n. Cellules cylindriques, d'origine intestinale, à plusieurs couches dont les plus superficielles *a*, *a*, sont caliciformes; *b*, cellules pavimenteuses venues de la vessie, dont les plus superficielles *b'* sont aplaties.

l, Plan d'union des cellules cylindriques et pavimenteuses.

g, Cellules migratrices entre les cellules pavimenteuses.

VI

DE L'ACTION DU FORMOL SUR LES GLOBULES ROUGES DU SANG

Par le Dr G. MARCANO
Ancien interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

Le formol (formaldéhyde, aldéhyde formique, formaline, formalose) est une solution de formol gazeux dans l'alcool méthylique à 40 p. 100. Il a été employé par J. Blum en 1893, comme liquide conservateur des animaux et de leurs organes [1]. F. Blum s'en servit ensuite pour durcir les coupes histologiques [2]. Il démontra l'action conservatrice que le formol exerce sur les cellules et les noyaux des animaux et des végétaux, ainsi que sur les microbes, dont il permet la coloration. En même temps il remarqua que, dans les coupes traitées par ce réactif, la couleur et la forme des hématies ne subissaient aucune altération [3].

Benario l'a appliqué le premier à la fixation des préparations sanguines étalées sur lames [4].

Engel fixe le sang avec une solution au 1/10 dans l'alcool absolu, qu'il fait agir pendant quelques minutes [5].

Nous avons de notre côté étudié expérimentalement l'action du formaldéhyde sur les globules rouges, et comme ses

1. J. BLUM, Formol als Konservierungsmittel (*Vorläufige Mittheilung. Zoologischer Anzeiger*, 1893, n° 434).
2. F. BLUM, Der Formaldehyd als Hartungsmittel (*Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie*, t. X, 1893, p. 314).
3. F. BLUM, *Anatomischer Anzeiger*, vol. IX, n° 7).
4. BENARIO, Noch einmal die Leucocytenschatten, *Klein's Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1894, p. 572).
5. C. S. ENGEL, *Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes*, Berlin, 1898.

propriétés le rendent très avantageux dans l'examen clinique du sang, nous croyons être utile en publiant les résultats que nous avons obtenus.

Nos recherches ont été faites suivant les méthodes traditionnelles du Collège de France, auxquelles nous avons été initié par leur propre créateur, M. Malassez. Nous nous faisons un devoir de lui témoigner notre gratitude pour ses savants conseils, et pour la bienveillance dont il nous a honoré.

Pour vérifier les propriétés fixatrices du réactif, nous l'avons fait agir en vapeurs et en solutions de titres différents, pendant un temps variable, sur des préparations desséchées et étalées sur lames et lamelles. Le sang mélangé avec ces solutions a été constamment examiné dans la chambre humide de Ranvier, et déposé dans des pipettes fermées. Après un séjour plus ou moins prolongé dans les pipettes, nous avons pratiqué des numérations et des mensurations successives à des intervalles de plus en plus éloignés, pour nous rendre ainsi compte de l'étendue des propriétés conservatrices du formaldéhyde.

A. Lorsqu'on met des vapeurs de formol en présence du sang desséché, on obtient la fixation des hématies au bout d'une ou deux minutes. Les préparations ainsi faites ne peuvent cependant être utilisées, car le sérum sanguin se coagule en grumeaux qui résistent au lavage, même prolongé pendant 15 minutes. Au bout de 20 minutes les taches qu'ils forment disparaissent, mais en même temps que les globules, lesquels sont dissous par l'eau.

Le formol liquide pur fixe instantanément sans faire des grumeaux, mais de même qu'après l'action de ses vapeurs, les globules ne prennent pas les matières colorantes; c'est à peine si, au bout d'une demi-heure, l'éosine leur imprime une légère teinte rose très pâle.

En solution aqueuse le formaldéhyde ne fixe pas les éléments figurés du sang.

Les solutions alcooliques fixent en diverses proportions. Avec celle au 5ᵉ, on peut déjà produire une coloration suffisante quoique très pâle. La solution au 10ᵉ est la meilleure,

mais même avec celle au 15e on peut obtenir de bonnes colorations.

La bonne teinte dépend, du reste, autant du titre de la solution fixatrice que du temps pendant lequel agissent celle-ci et la matière colorante. Si on laisse, par exemple, la première, plus de 15 minutes sur la préparation, l'affinité pour l'éosine diminue.

Nous supprimons les détails de nos essais et de nos tâtonnements pour arriver au procédé qui donne les meilleurs résultats : Solution de formol au dixième dans l'alcool absolu. La déposer sur la lame de façon à la baigner dans toute son étendue. Laisser 10 minutes au bout desquelles on égoutte. A ce moment, la surface présente un léger aspect huileux. Laver dans l'eau distillée jusqu'à sa disparition, verser l'éosine sans essuyer, et la laisser de 15 à 20 minutes (solution alcoolique mère au dixième dont on fait une seconde solution aqueuse au dixième). Faire sécher sans essuyer, et monter au baume.

Avec le procédé de Benario on obtient aussi de très belles préparations. Il emploie une solution aqueuse mère au dixième, avec laquelle il fait chaque fois, et au moment même de s'en servir une solution alcoolique au dixième. Il laisse cette dernière une minute sur la préparation et colore sans essuyer.

M. R. Wurtz nous a communiqué un procédé de coloration qui lui est personnel, et dont nous avons contrôlé la supériorité. Il emploie le réactif suivant :

Solution saturée d'éosine à l'eau.	90 cc.
Formol	10 cc.

Avec ce mélange, on obtient une coloration immédiate, non seulement des hématies, mais des micro-organismes.

B. La fixation des globules est plus complète quand on mélange le formol avec le sang frais. Seules les solutions aqueuses ont une action très limitée. Elle ne se manifeste qu'autant que le formol empêche l'eau d'attaquer les globules, et cesse dès qu'on dépasse un sixième. Les hématies augmentent de volume, se gonflent, pâlissent et disparaissent peu à peu. La solution au onzième les détruit toutes au

bout d'un quart d'heure ; avec celle au vingtième, leur destruction est instantanée.

Si au lieu d'eau on emploie le sérum Malassez (sulfate de soude D. 1 020) on obtient une fixation absolue. Les globules se conservent quelles que soient les proportions du mélange, et, lorsqu'on fait des numérations successives, on les retrouve immuables au bout de 3 mois. Nous ne les avons pas suivis plus longtemps, mais tout indique que leur conservation est définitive.

Le pouvoir fixateur du formol cesse lorsque la dilution est trop considérable. Il commence à s'affaiblir dans celles au 1/500, et dans celles au 1/2 000, les globules disparaissent totalement au bout de 8 jours.

Nous ne saurions trop insister sur l'utilité de l'association du formaldéhyde et de la solution au sulfate de soude. Le sérum Malassez pur conserve parfaitement la forme et les dimensions moyennes des hématies, mais il ne doit pas être laissé longtemps en contact avec elles, car il finit par les dissoudre, circonstance qui le rend d'ailleurs précieux pour mesurer leur degré de résistance. Lorsqu'elles sont très vulnérables, comme dans les anémies pernicieuses, on les voit disparaître pendant la numération, inconvénient auquel on s'oppose par l'addition du formol. C'est-à-dire que le meilleur est d'employer le sulfate de soude pur, pour faire des numérations rapides, lorsque le sang n'est pas altéré, et pour étudier la résistance globulaire, et de le mélanger au formol lorsque le sang est vulnérable, et qu'on a besoin de pratiquer des énumérations successives et à de longs intervalles.

La solution de chlorure de sodium formolée est aussi un liquide conservateur de premier ordre. Les mélanges sanguins enfermés dans les pipettes nous ont donné les mêmes résultats que le sulfate de soude. Nous avons compté les globules jusqu'au 45e jour sans avoir constaté de diminution de nombre.

C. Le titre de la solution à employer n'est pas indifférent, car, en outre de sa propriété fixatrice, le formol possède celle de déformer les hématies. A l'état de pureté il les déforme presque totalement. Cette action est indépendante de son

acidité, ainsi qu'on peut s'en assurer en le neutralisant. Sous son influence, les globules se ratatinent et prennent la forme de petits pelotons. Par l'hydratation le nombre des déformés diminue et leur altération devient partielle. Ils se déplissent et apparaissent garnis de petits points marginaux entre lesquels les bords se renversent et perdent leur convexité. C'est dans la solution aqueuse au cinquième et au sixième qu'on observe le plus de globules inaltérés.

Avec le sulfate de soude, des déformations analogues se produisent et même dans un mélange aux 2 millièmes on trouve çà et là quelques globules altérés, mais on arrive à constituer une solution sans effet déformateur. Elle n'est pas la même pour tous les formols, car ils présentent de légères différences, mais avec un formol frais la solution optima est celle au centième, et une fois préparée elle se conserve peut-être mieux que le formaldéhyde liquide pur.

Avec le chlorure de sodium le mélange le plus favorable est constitué par 1 gramme de formol dans une solution allant du 1/85 au 1/100. Dans d'autres proportions le chlorure de sodium formolé conserve aussi bien les globules sanguins, mais ils deviennent granuleux.

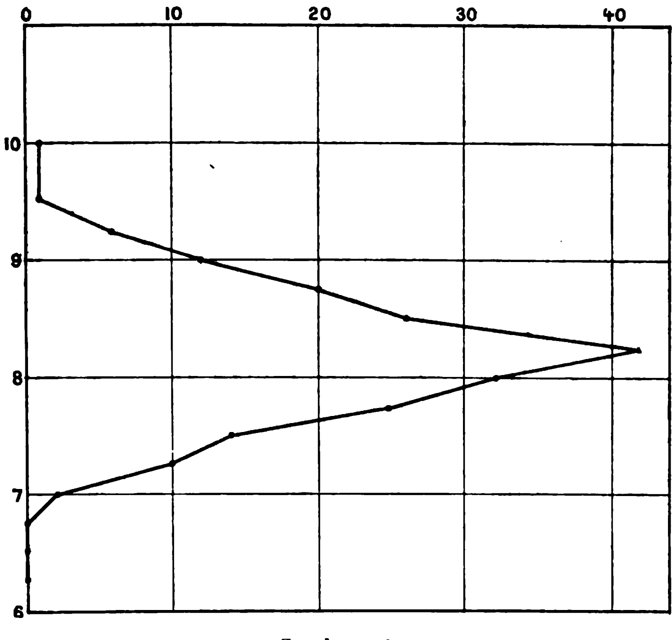
D. Nous avons recherché aussi si, en dehors des déformations précédentes, les solutions *optima* exerçaient une action sur les diamètres des globules. Dans ce but nous avons pratiqué des mensurations comparatives des globules desséchés, d'une part, et d'autre part avec le sérum pur et formolé. Nous avons mesuré des séries de 200 globules que nous avons classés suivant leurs diamètres, pour nous rendre compte de l'échelonnement réciproque des différents groupes.

On peut constater ainsi que dans les préparations sèches la moyenne est plus élevée que dans le sulfate de soude, et que dans le sérum formolé elle se rapproche de celle des premières, résultats que nous avons trouvés constamment dix fois. Les diamètres des globules conservés dans le formol n'avaient subi aucun changement 12 jours après.

Les courbes que nous avons tracées avec les chiffres obtenus sont aussi régulières dans les trois cas mentionnés que lorsque les hématies sont mélangées avec le chlorure de

sodium formolé. Elles sont au contraire très irrégulières quand on emploie des solutions déformatrices.

M. Malassez avait déjà indiqué ce fait, que les globules sanguins diminuent de diamètre dans le sulfate de soude, et qu'ils augmentent par le desséchement, de telle façon que leur diamètre exact se trouve compris entre les deux. Le

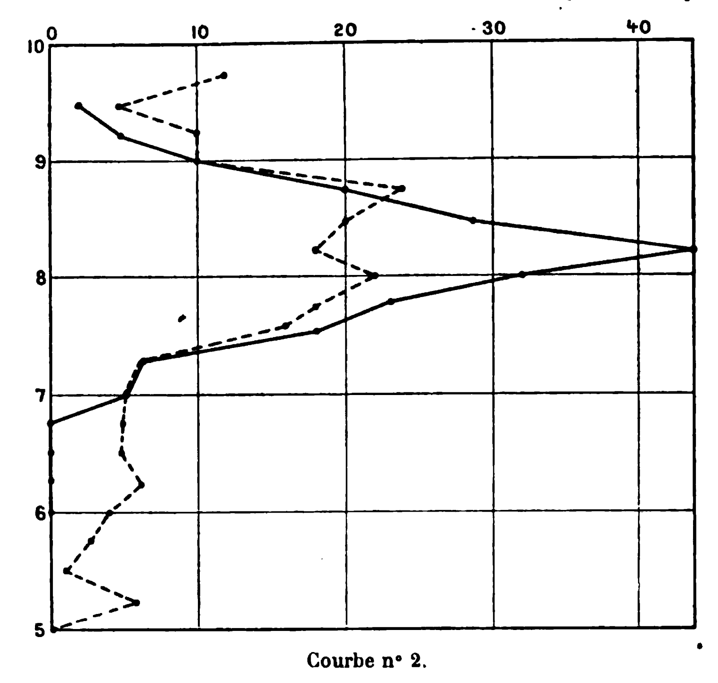


Courbe n° 1.

formol ne nous donne pas non plus les dimensions des globules vivants, puisqu'il produit aussi leur augmentation. Nous ajouterons, pour être plus exact, que ces changements ne sont qu'apparents, ainsi que M. Malassez l'a démontré, car ils correspondent à des modifications de la forme plutôt que du volume, et le globule n'apparaît plus grand dans les préparations sèches que par suite de son aplatissement.

Malgré la légère augmentation que les globules subissent dans les préparations sèches, M. Malassez les emploie exclusivement dans ses mensurations, parce que les résultats qu'on obtient sont plus constants et, partant, comparables entre

eux. Or, il était important de voir si cette constance se retrouve dans les préparations humides formolées. Nous avons mesuré cinq fois les globules desséchés en même temps que suspendus dans le formol et la concordance est tellement frappante qu'on ne peut hésiter à les considérer comme pareils. Les premiers donnent comme moyenne 8 137, les seconds 8 179. Il suffit du reste de jeter les yeux



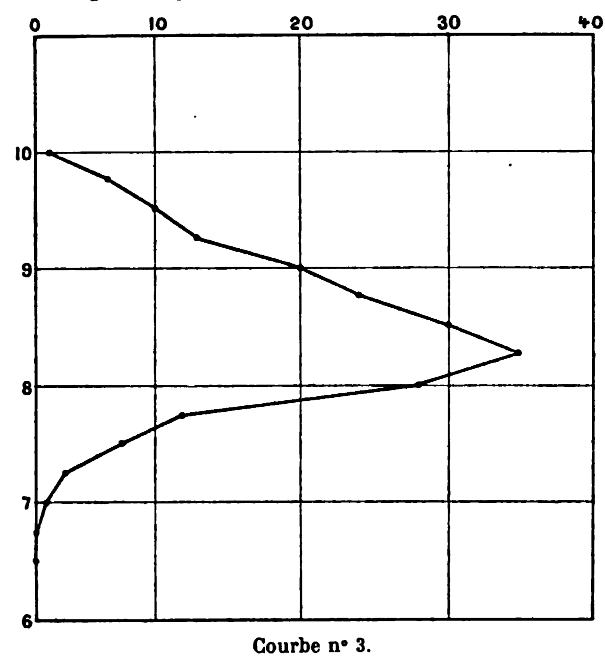
Courbe n° 2.

sur deux courbes pour se convaincre de leur parfaite analogie. La courbe n° 1 représente une préparation sèche. La courbe n° 2, les globules dans le sérum Malassez formolé; la ligne pointillée provient d'une solution trop concentrée, produisant des déformations considérables.

La courbe n° 3 est celle de la solution optima de chlorure de sodium.

Le formol possède encore la propriété de sédimenter le sang. Lorsqu'on verse une petite quantité de sang dans un tube renfermant du sulfate de soude ou du chlorure de sodium en solution formolée, on trouve au bout de quelques

heures les globules déposés au fond, et complètement séparés du liquide qui reste transparent. Si on examine le sédiment au microscope on y trouve les hématies intactes. La sédi-



Courbe n° 3.

mentation est si complète que le sédiment persiste quand on le transporte dans l'eau distillée.

Conclusions. — Le formol fixe, conserve, déforme et sédimente les globules rouges du sang, suivant la manière dont il est employé. En vertu de ces propriétés il peut être utilisé :

1° Pour fixer les préparations étalées sur lames : *a*) solution dans l'alcool absolu (1/10) ; *b*) solution hydro-alcoolique (eau 1/10, alcool 1/10).

2° Comme liquide conservateur, soit avec le sérum Malassez (sulfate de soude D. 1 020 ; 100, formol 1) ; soit avec le chlorure de sodium (eau, 85 à 100, chlorure de sodium 1, formol 1).

Dans ces solutions les déformations sont réduites au minimum, et on peut pratiquer la mensuration globulaire.

3° Comme agent de sédimentation.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Un cas de septicémie pyocyanique avec endocardite due au bacille pyocyanique dans l'enfance, par **S. Blum** (*Centralb. f. Bakter.*, XXV, n° 4, p. 113).

Manicatide, Neuman, Kossel, Nobécourt, etc. ont déjà décrit l'infection pyocyanique chez l'enfant.

L'auteur rapporte l'observation d'un enfant syphilitique de 2 mois 1/2, soigné dans le service du professeur Escherich. Outre une éruption et du coryza spécifique, il eut pendant les quatre derniers jours de la fièvre, du météorisme et de la diarrhée. La veille de la mort on constata au cœur un souffle systolique, rude et intense.

A l'autopsie on trouva de la broncho-pneumonie, du catarrhe intestinal chronique, de l'hépatite syphilitique et une endocardite végétante de la valvule mitrale.

Le sang du cœur recueilli 1 h. 1/2 après la mort donna des cultures pures de bacilles pyocyaniques. La veille de la mort, du sang pris au lobule de l'oreille fut examiné au microscope, il contenait des bacilles ayant l'aspect du bacille pyocyanique.

Les préparations de coupes de la rate, du foie, des reins, des poumons, des parois de l'intestin, contenaient des bacilles identiques, ainsi que les végétations de la mitrale et même en un point l'épaisseur même de cette valvule.

Le bacille pyocyanique cultivé après ensemencement du sang du cœur de cet enfant s'est montré pathogène en inoculation sous-cutanée chez la souris et le cobaye.

L'auteur a réussi à provoquer de l'endocardite pyocyanique chez un lapin, en lui injectant dans le sang des bacilles pyocyaniques après avoir fait une perforation expérimentale des valvules aortiques.

H. B.

Résistance à la dessiccation du pneumocoque lancéolé dans les produits d'expectoration, par **Donato Ottolenghi** (*Centralb. f. Bakter.*, XXV, n° 4, p. 120).

La résistance du pneumocoque à la dessiccation a été déjà signalée par Bordoni-Uffreduzzi. Germano a observé que des crachats desséchés et mêlés à des poussières stérilisées contenaient encore des pneumocoques vivants après 120 à 140 jours. Netter a montré que ce microbe est

encore virulent dans des poussières d'hôpital après 27 jours. Cassedebat a observé une résistance beaucoup moindre ne dépassant pas de 9 à 19 jours.

L'auteur a expérimenté avec 3 échantillons de pneumocoques, recueillis au 4e ou au 5e jour de la maladie. Les crachats étaient étalés sur de la toile, desséchés à 15° ou 20° et exposés à la lumière diffuse. Les inoculations ont été pratiquées sur des lapins.

Dans le premier cas la virulence du pneumocoque se maintint jusqu'au 36e jour et sa vitalité jusqu'au 60e.

La virulence ainsi que la vitalité persistèrent jusqu'au 70e jour dans le second cas.

Le troisième échantillon contenait un pneumocoque dont la virulence se maintint jusqu'au 65e jour. Quant à la vitalité, elle existait probablement encore après 83 jours; mais les caractères des cultures s'étaient modifiés, de sorte que l'auteur n'ose affirmer qu'il s'agissait bien encore du pneumocoque.

On doit en conclure que le pneumocoque peut garder sa virulence plus de 70 jours dans les crachats desséchés et que sa vitalité est encore plus longue.

H. B.

Morphologie du bacille de la morve, par **Hugo Marx** (*Centralb. f. Bakter.*, XXV, 859, p. 274).

Löffler, Schütz, Israël ont les premiers donné les aspects morphologiques les plus fréquents du bacille de la morve. Les espaces clairs qui se rencontrent dans le corps de certains bacilles ont été décrits comme des spores par Baumgarten et Weichselbaum, et interprétés comme des formes de destruction par Löffler et Kitt. Löffler avait déjà remarqué dans les cultures des formes renflées en massues, des aspects analogues à des cocci et des filaments 8 ou 10 fois plus longs que le bacille normal. Kranzfeld et Semmer ont également retrouvé ces aspects. Aucun de ces auteurs n'a décrit des ramifications du bacille.

E. Lévy a remarqué que le bacille de la morve formait des ramifications surtout dans les cultures anciennes. Il peut donc le rapprocher des bacilles de la diphtérie et de la tuberculose, qui ont des rapports avec le groupe des actinomyces et des streptothrix.

L'auteur a étudié cette question en pratiquant des ensemencements sur les milieux usuels, sur gélatine acide avec pomme de terre, sur le blanc ou le jaune d'œuf et sur la carotte acide. Le bacille de la morve étudié provenait d'une culture sur agar de 4 semaines; les milieux de culture étaient exposés à 22°, 37° et 42°, ainsi qu'à la température de la chambre.

Il a ensemencé aussi le bacille de la morve en culture anaérobie en gélatine profonde; il pousse ainsi, mais moins bien qu'à l'air et les

bacilles ainsi cultivés ne présentent rien de particulier au point de vue morphologique.

Le meilleur milieu de culture est encore la pomme de terre; le jaune d'œuf est assez bon. Le bacille ne pousse pas à la température de la chambre.

Dans des cultures sur pomme de terre et gélatine vieilles de plusieurs jours, l'auteur a observé des formes en crosses, en massues isolées ou disposées par deux, parfois ressemblant à un point d'exclamation.

Dans les cultures sur pomme de terre ou sur carotte vieilles de 3 à 4 semaines et maintenues à 22° ou à 57° se voyaient des filaments de 10 à 26 μ, des ramifications de 1 à 15 μ et des rameaux secondaires de 0,25 à 1 μ.

Le bacille de la morve, comme celui de la tuberculose, appartient à ce groupe de bactéries qui offrent les caractères biologiques et morphologiques du streptothrix de Kruse.

H. B.

Infection pyocyanique chez les nourrissons, par **Th. Escherisch** (*Centralb. f. Bakter.*, XXV, n° 4, p. 117).

Le cas précédent, rapporté par S. Blum, a été, d'après l'auteur, le point de départ d'une série de cas d'infection pyocyanique dans la même salle d'hôpital. Il rapporte 4 observations, qu'il rattache à cette infection, 12 fois le bacille pyocyanique a été trouvé dans les selles et 1 fois dans le pus d'un abcès de la cuisse et dans les poumons. Les 4 enfants ont succombé.

Chez aucun d'eux le bacille n'a été retrouvé dans le sang dont le sérum n'agglutinait pas le bacille pyocyanique.

Il admet que la contagion a dû se faire par le transport des germes au moyen des doigts des infirmières et aussi par l'intermédiaire de l'air.

La salle a été désinfectée par l'aldéhyde formique et depuis il ne s'est présenté aucun nouveau cas d'infection pyocyanique.

H. B.

Errata du numéro précédent :

Page 268 (*10e ligne*) : lire 1899 au lieu de 1898.

Pages 287 et 288 : la légende du graphique représentant « les rapports du soufre incomplètement oxydé au soufre total » s'applique au graphique « des rapports de l'urée aux matières fixes » et réciproquement.

Le Gérant : G. Masson.

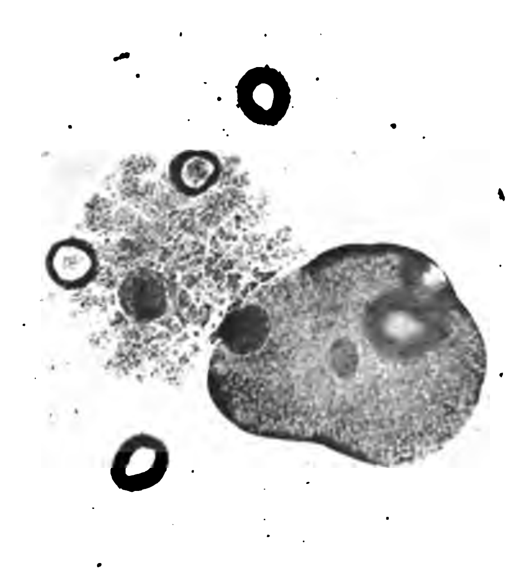


Fig. I

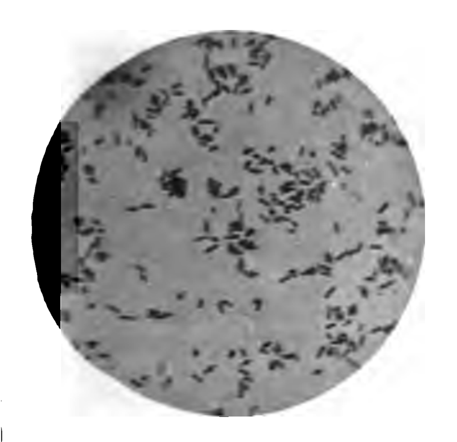


Fig. II

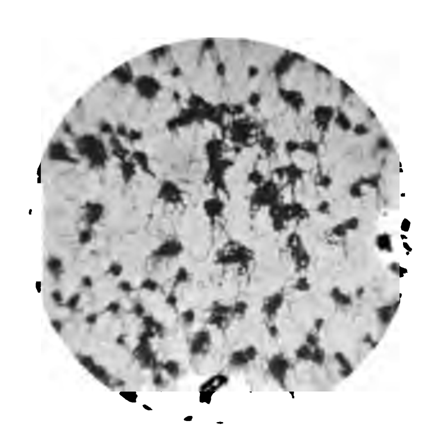


Fig. III

MASSON & Cie, Éditeurs.

11e Année. Juillet 1899. N° 4.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

L'INTOXICATION CARNÉE DE SIRAULT

Par le Dr HERMAN
Directeur de l'Institut provincial de bactériologie du Hainaut

(PLANCHE XIII.)

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES[1].

Du 20 au 27 août 1898, éclatait à Sirault (Hainaut) une série d'accidents de nature particulière, constituant une espèce d'épidémie qui frappa à la fois une centaine de personnes.

Trois des malades moururent; les survivants ne se rétablirent qu'après un temps assez long et proportionnel à la gravité du cas.

Les symptômes de cette affection étaient, dans tous les cas, tellement semblables qu'à première vue déjà ils paraissaient attribuables à une seule et même cause.

L'affection revêtait la forme clinique d'une gastro-entérite suraiguë; dans les cas intenses les symptômes étaient identiques à ceux du choléra-nostras ou cholérine.

Le mal débutait par un état nauséeux bientôt troublé par des vomissements qui, d'abord alimentaires, devenaient

1. Nous devons ces renseignements à l'obligeance de nos excellents confrères les Drs DEWEZ et RAULIER, médecins légistes à Mons, auxquels nous adressons nos meilleurs remerciements, ainsi qu'au confrère Pèlerin, de Sirault.

bilieux. Au bout de peu de temps ces vomissements étaient fréquents et douloureux. Ensuite survenaient de violentes coliques suivies de selles abondantes, liquides, de couleur verdâtre et d'odeur très fétide. Ces évacuations du liquide intestinal étaient accompagnées de crampes à l'estomac et dans les membres; en outre, les malades frissonnaient, se plaignaient de maux de tête, éprouvaient des fourmillements ou des chatouillements à la peau. La soif était vive, la gorge brûlante. Cette scène morbide était dominée par un symptôme capital, qui ne fit jamais défaut : c'était un abattement, une adynamie profonde que n'expliquaient qu'en partie les douleurs, les efforts de vomiturition et la diarrhée; en effet plusieurs fois ces symptômes furent d'intensité modérée bien que la faiblesse du malade fût extrême. Dans plusieurs cas se produisirent des syncopes. Le pouls des malades était fréquent, faible, dépressible.

La température ne fut pas évaluée au thermomètre, mais il y eut certainement une exacerbation de la chaleur animale dans la période initiale de l'affection. La conscience était intacte. Du côté de la peau, plusieurs malades présentèrent de l'urticaire, d'autres de l'herpès naso-labial quelquefois très prononcé et persistant encore pendant la convalescence. Pas de desquamation.

Du côté de la vue, il ne fut constaté rien de particulier à part un affaiblissement de la vision en rapport avec le degré d'adynamie des patients; nous n'avons spécialement pas observé de troubles oculo-moteurs ni de paralysie de l'accommodation, tels que mydriase, strabisme, etc.

Ces différents phénomènes s'amendèrent après un certain nombre de jours, 8 en moyenne; mais l'adynamie persista longtemps encore.

Certains malades ne se remirent qu'après 3 ou 4 semaines; l'un d'eux au bout de 6 semaines n'avait pas recouvré ses forces.

Des 3 personnes qui succombèrent à l'intoxication, 2 furent autopsiées. L'examen des viscères démontra l'existence d'une gastro-entérite suraiguë de nature infectieuse et des lésions qui accompagnent cette affection.

PROTOCOLE DES OBSERVATIONS CLINIQUES

Faites à Sirault, le 27 septembre 1898.

I. Emile G..., 29 ans. Très robuste. Étant bien portant, mange le 22 août, à 10 heures du matin, de la tête pressée provenant de chez le charcutier D..., à Sirault; vers 9 heures du soir il se plaint de coliques, vomit et va à la selle. Les vomissements sont verts, bilieux; les selles sont vertes. Le malade est pris de crampes dans les jambes, éprouve des frissons, a très soif. La diarrhée a duré trois jours. Aujourd'hui 2 septembre, la langue est encore saburrale; le pouls est satisfaisant.

II. Famille G... Léon. *a*) Léon, 42 ans, marchand forain, mange de la tête pressée, de même provenance, le mercredi 25 et devient malade pendant la nuit. Le confrère Pèlerin, de Sirault, qui a soigné le malade nous donne les renseignements suivants :

L'affection a présenté tous les symptômes d'une gastro-entérite suraiguë. Le malade a eu des vomissements, des selles fétides café au lait, très abondantes. L'odeur en était tellement repoussante que ces selles devaient être enfouies de suite. Ces évacuations étaient accompagnées de coliques et de crampes à l'estomac et dans les membres. Le pouls était petit, misérable, fréquent : 30 au 1/4. Le malade se plaignait de courbature, de frissons, de céphalalgie et se trouvait dans une prostration extrême qui s'était d'ailleurs établie dès le début. La soif était très vive. Il y eut également rétention d'urine. Pas de phénomènes hémorrhagiques. Cet état se prolongea jusqu'au vendredi; dans l'après-dînée le mal s'aggrava, le malade commença à se refroidir. Il tombait bientôt dans le coma et expirait le samedi à 5 heures du matin. L'affection débuta 6 heures environ après l'ingestion de la viande suspecte. Le défunt en avait absorbé copieusement, à deux reprises.

b) M... Romaine, veuve du précédent, a mangé de la même tête pressée, mais en très petite quantité, le mercredi dans l'après-midi. Elle a été indisposée pendant la nuit. Vers minuit elle a ressenti des coliques, a eu de la diarrhée accompagnée de frissons, mais n'a pas vomi cette nuit-là.

Le lendemain, les vomissements ont apparu; la diarrhée et les coliques persistèrent plusieurs jours, les vomissements avaient cessé le 27.

c) G... Irma, 6 ans, fille des précédents, a également mangé de la tête pressée le 24 et est devenue malade le lendemain.

d) G... Honorine, 3 ans, a mangé de la même préparation au même repas et a été malade le jeudi vers 3 heures.

e) G.. Edouard, 11 ans, n'avait mangé que fort peu de tête pressée le 24; il a eu des selles liquides le vendredi 26, mais n'a pas souffert de vomissements.

En résumé, la mère et les enfants G... ont présenté les mêmes

symptômes que le père, mais la maladie chez eux a été beaucoup plus bénigne en raison de la petite quantité de viande qu'ils avaient absorbée.

III. G... Palmyre, épouse F..., 32 ans, le lundi 21, à midi, a mangé de la saucisse, venant de chez le charcutier D...

Le mardi à 5 heures du matin, elle souffre de diarrhée, devient d'une grande faiblesse et perd 2 fois connaissance.

En outre la patiente a éprouvé des démangeaisons. Remarque : avant l'ingestion de la saucisse cette personne souffrait de l'estomac, elle se plaignait d'avoir l'estomac brûlant.

IV. Famille G... Omer. — *a*) Omer, 31 ans, journalier, étant préalablement bien portant, mange le 21, en compagnie de sa femme et de ses deux enfants, de la saucisse de même provenance. Le 23, il devient malade, a des selles très abondantes, souffre de crampes à l'estomac, dans les bras et dans les jambes. Le malade se plaint également de faiblesse de la vue.

La maladie a duré 7 jours; il n'y a pas eu de vomissements.

Aujourd'hui (2 septembre) le patient se plaint encore de la tête, la langue est toujours saburrale.

b) A... Maria, épouse du précédent, 36 ans, est devenue malade le même jour vers les 3 ou 4 heures, a eu des crampes à l'estomac, des coliques, vomissements, diarrhée, soif intense, démangeaisons, urticaire. Le 2 septembre, la patiente est encore d'une grande faiblesse. Le pouls est petit, dépressible.

c) G... Flore, 6 ans, fille des précédents, a présenté les mêmes symptômes et a eu des rougeurs à la peau.

d) G... Edmond, 8 ans, le fils, a eu la même indisposition, mais d'une façon très légère.

Remarque : la saucisse n'était nullement gâtée, mais, d'après la déclaration des consommateurs, elle ne se cuisait pas bien.

Cette assertion a souvent été renouvelée, dans le cours de l'enquête.

V. Famille S... — *a*) La veuve S..., née Sylvie G..., 63 ans, sa fille et deux de ses fils ont mangé de la viande hachée provenant de chez D..., au repas de midi. Le soir même, vers 7 heures, la patiente a été indisposée, a eu des vomissements, accompagnés d'une soif intense et de crampes dans les bras, les jambes et à l'estomac. Les matières vomies avaient le goût de la viande. La malade s'est plainte également de démangeaisons dans le dos et dans les membres.

b) S... Fernand, 23 ans, a présenté les mêmes symptômes. Dès le début, il a été pris d'une grande faiblesse. Il est resté 8 jours au lit.

c) S..., la fille, a contracté la même indisposition.

d) L'autre fils S..., qui avait cependant mangé copieusement du même hachis, n'a nullement été indisposé.

Remarque : la viande hachée avec laquelle on voulait faire des boulettes ne pouvait roussir, était plus sèche que d'habitude et ne

tenait pas ensemble. Le goût en était fade, mais ne rappelait en rien le goût de pourriture.

VI. Famille L... — *a*) Epouse L..., née C... Hortense, 48 ans, a mangé un morceau de tête pressée le dimanche 21, au matin. Elle ressent des crampes et des coliques le même jour, mais les selles et les vomissements verts ne se produisent que le lundi à 10 heures.

b) L..., mari de la précédente, a mangé des tripes le samedi 20 au soir et n'a été que fort peu indisposé, mais le lendemain matin, il a mangé de la tête pressée, et vers 3 heures a eu des crampes, des vomissements, de la diarrhée.

c) L... Alfred, fils des précédents, 20 ans, soumis au même régime, a présenté les mêmes symptômes que sa mère. Il n'a cependant pas eu de crampes. La maladie a duré 10 jours.

Remarque : le reste de la viande a été donnée au chien qui a été malade, après l'avoir mangée. Il a présenté des selles glaireuses.

VII. L... Lina a mangé de la saucisse le 21 à 1 heure de relevée. Vers le soir, elle se plaint de violents maux de ventre et s'aperçoit qu'elle a les mains gonflées (urticaire?). Le lendemain à 7 heures du soir, la diarrhée se déclare. Cette diarrhée est accompagnée de crampes dans les jambes, de douleurs de tête et de vomissements verts. Aujourd'hui la diarrhée persiste encore; la langue est toujours chargée.

Remarque : la saucisse se cuisait mal.

VIII. Famille V... — *a*) La femme V..., 38 ans, a acheté le dimanche 21 août, chez D..., du lard, de la graisse et des déchets de charcuterie. Elle a mangé du lard le dimanche à midi et n'a rien ressenti. Le lundi à 10 heures elle mange des déchets de graisse et commence à vomir à 11 heures. Les vomissements, verts, sont précédés de frissons et accompagnés de diarrhée, crampes à l'estomac, soif intense. La malade est dans une profonde adynamie, et éprouve des fourmillements et du refroidissement aux doigts.

Aujourd'hui la patiente est rétablie, mais elle ressent encore, de temps à autre, des coliques.

b) V... Adolphe, mari de la précédente, a mangé de la même préparation et a présenté les mêmes symptômes. Aujourd'hui ce malade n'est pas encore rétabli. Il est toujours d'une grande faiblesse.

c) V... Victor, 72 ans, père des précédents, a mangé le lundi à midi des pommes de terre cuites dans la graisse. Vers 6 heures, il est devenu malade, a eu des tranchées, des selles, des vomissements et des crampes dans les jambes.

Remarque : les enfants V... n'ont pas mangé de déchets de graisse et n'ont pas été indisposés. Le chat de la maison a mangé de cette préparation et a eu la diarrhée.

IX. H... Aline, épouse M..., le 21 mange de la saucisse à midi et le soir; elle n'est malade que le mercredi : coliques, crampes dans les bras et les jambes, urine rouge comme du sang, œdème aux pieds.

Cette malade n'a pas eu de diarrhée, elle se plaint même de constipation. Cette femme étant enceinte, plusieurs des symptômes observés peuvent être rapportés à son état.

X. Famille W... — *a*) W..., 49 ans, le 21 août, mange de la saucisse à midi et le soir. Le mardi, 25, à 9 heures du matin, il est pris de coliques, de vomissements et de diarrhée. Le sujet, qui est peintre de son état, a déjà eu la colique de plomb, mais il déclare que ce n'est pas du tout la même chose que ce qu'il a éprouvé à ce moment.

b) W... Florimond, fils du précédent, qui avait mangé en compagnie de son père de la saucisse achetée chez D..., a été atteint de diarrhée le lundi matin.

XI. G... Elmyre, 38 ans, a mangé de la saucisse de chez D..., lundi soir. Mardi matin elle est prise de diarrhée et de crampes dans les bras et les jambes. Céphalalgie, soif continuelle, démangeaisons dans le bas-ventre. Les pieds étaient légèrement gonflés, les orteils raides. La malade urinait difficilement. Aujourd'hui la diarrhée n'a pas encore cessé, la langue est toujours saburrale.

XII. D... Jules, 38 ans, menuisier à Sirault, a mangé, dimanche 21, vers 2 heures, un morceau de saucisse provenant du charcutier D... Auguste. Le patient en a absorbé une bonne demi-livre. Le lundi, vers 4 heures du matin, il éprouve des coliques, vomit, a de la diarrhée et se plaint de crampes dans les jambes. La soif était vive. Il n'a pas frissonné mais a eu fort mal à la tête pendant les premiers jours. Le 27 le patient a encore des coliques, de la diarrhée et éprouve une grande faiblesse dans tout le corps.

XIII. Famille B... — B... Désiré, 30 ans, a mangé de la saucisse du charcutier D... le dimanche à midi et a été malade le lundi à 5 heures du matin : coliques, diarrhée, vomissements, dyspnée, pas de crampes.

Aujourd'hui la langue est encore saburrale, le pouls petit, rare.

b) B... veuve, mère du précédent, et soumise au même régime a été fortement malade. Aujourd'hui la langue est encore chargée.

XIV. D... Mélanie, épouse L... Augustin a mangé très peu de saucisse le lundi à 3 heures; le soir elle était indisposée, les coliques ont commencé le lendemain à 6 heures du matin.

La malade n'a été que deux fois à la selle, elle n'a pas vomi mais elle a eu mal à la tête (ce qu'elle a encore aujourd'hui, prétend-elle). La langue est encore sale.

XV. Famille D... — *a*) Césarine, 25 ans, a mangé du rôti (lard du jambon) provenant de chez le charcutier D... le dimanche à 1 heure. Vers 2 heures, la patiente se sent indisposée et se couche. Les mains sont gonflées. Cette indisposition n'est cependant que très légère puisque le lendemain, lundi, la malade reprend de ce rôti. Vers les 3 ou 4 heures la maladie se déclare : vomissements, soif. La diarrhée ne se montre que le lendemain.

La patiente qui, antérieurement souffrait de l'estomac et savait pra-

tiquer le lavage de cet organe, a eu recours à cette opération et a déclaré s'en être bien trouvée.

b) D..., père de la précédente a mangé de la même viande et a accusé les mêmes symptômes.

Remarques : 1° dans ces 2 cas, l'infection paraît avoir été assez légère.

2° Le lard (culotte) n'a pas roussi, et n'a pas donné de jus; il n'avait pas d'odeur, mais était de couleur pâle, de consistance mollasse.

3° D... mère, qui n'a pas mangé de cette viande, est restée bien portante.

XVI. Famille P... — *a*) Louise, 27 ans, mange, le dimanche, de la tête pressée de chez le charcutier. A 5 heures, elle devient malade et commence à vomir. Les vomissements durent toute la nuit et sont accompagnés de diarrhée; à un moment donné vomissements et déjections deviennent sanguinolents. Le lendemain la malade souffre du mal de tête et accuse une soif intense. Aujourd'hui la patiente n'est pas encore rétablie, la diarrhée persiste, la langue est encore chargée.

b) Epouse P..., mère de la précédente et deux autres de ses filles ont également été atteintes, mais d'une façon plus légère, étant donné la faible quantité de tête pressée qu'elles ont absorbée.

XVII. Famille C... — Sélénie, 26 ans, ménagère, a acheté chez le charcutier, le dimanche matin 21 août, *une livre* de saucisse. Cette saucisse, qui ne présentait rien d'anormal, aurait été servie à tous les repas le dimanche, le lundi, et le mardi (?!). L'épouse, son mari et leur enfant ont mangé de cette saucisse, les trois jours, et n'ont nullement été indisposés.

Par contre, J... Léocadie (veuve C...) qui faisait partie du ménage et qui n'avait pas mangé de saucisse, est décédée à Sirault, le jeudi 25, à la suite d'un empoisonnement par les moules, a déclaré Sélénie.

Observation : ce témoignage ne paraît pas complètement désintéressé.

La défunte aurait mangé de la tête pressée. La déclaration du témoin aurait eu pour but d'éviter l'autopsie.

XVIII. Famille D... — *a*) D... Jeanne, 18 ans, a mangé en compagnie de sa sœur Angèle, le dimanche 21, à midi et à 4 heures, de la viande de porc (rôti) achetée chez le charcutier. Vers 5 heures, Jeanne D... éprouve des crampes d'estomac, suivies de selles.

Des vomissements verts, de mauvais goût, se déclarent le lendemain. La malade a beaucoup de mal à vomir; elle prend le lit le mardi et y reste jusqu'au dimanche suivant 28.

Aujourd'hui (2 septembre) elle se plaint encore d'abattement; le pouls est faible.

b) D... Angèle, 14 ans 1/2 ans, sœur de la précédente, a souffert des coliques suivies de selles, le dimanche soir, à 9 heures. Les vomisse-

ments sont survenus le lundi, accompagnés de frissons et de crampes.

Observations : 1° la mère et deux des sœurs qui n'avaient pas mangé de cette viande sont restées indemnes.

2° La viande en question ne paraissait pas mauvaise, mais elle ne s'est pas rôtie comme d'habitude : elle ne donnait pas de jus et l'intérieur ne s'est pas cuit.

XIX. Famille B... — *a*) Mélanie (la mère), 30 ans, et son mari ont mangé pendant plusieurs jours de la graisse achetée chez le charcutier. Les enfants en ont très peu mangé. Le premier repas aurait eu lieu le lundi 22 août, à 8 heures du matin.

La mère B... s'est sentie indisposée le lundi après midi; elle a ressenti des coliques, a eu de la diarrhée et est tombée dans un grand état d'abattement. « On n'avait plus ni bras ni jambes », déclare la malade. Le mercredi la patiente n'a plus su se lever, elle éprouvait, outre les symptômes précités, des palpitations, des démangeaisons par tout le corps et de l'engourdissement des doigts.

La malade n'a pas vomi.

Aujourd'hui la langue est encore saburrale.

b) B... mari de la précédente, à part les palpitations, a éprouvé les mêmes symptômes. Il a eu, en plus, des vomissements.

Observations : 1° les palpitations observées chez Mélanie B... sont attribuables à un vice valvulaire, concomitant.

2° La graisse n'avait pas de goût.

XX. C... Auguste, 42 ans, chef piocheur à Sirault, a mangé le dimanche 21, à midi, de la saucisse provenant de chez le charcutier. Le lundi matin à 3 1/2 heures, il a eu de fortes coliques, puis des selles liquides qui ont continué jusqu'au jeudi. Le malade avait froid dans tout le corps.

Depuis lors il va mieux, la diarrhée a persisté jusqu'au 27.

XXI. Ménage G... Auguste. — *a*) G... Aug., 58 ans, cultivateur, et sa femme mangent du jambon de chez le charcutier, le 23 à midi.

G... est devenu malade le jeudi 25. Il a eu de la diarrhée et des coliques.

Pas de vomissements.

b) L'épouse du précédent a présenté les mêmes symptômes, qui ont débuté le mercredi, c'est-à-dire le lendemain du repas.

Observation : le charcutier reconnait que ce jambon provient du porc acheté par lui le vendredi 19 août.

XXII. S... Celina, 50 ans, et son frère ont mangé à plusieurs reprises, du jeudi au samedi, de la graisse et du lard de chez le charcutier.

Ils ont été tous deux indisposés. La maladie a débuté le lendemain du premier repas par des coliques, des crampes à l'estomac et de la diarrhée. Toutefois ces symptômes étaient légers.

La patiente a présenté de l'urticaire.

XXIII. Ménage G... — *a*) G... Joseph, 52 ans, mange mercredi après

midi des pommes de terre au lard, et à 2 heures de la tête pressée de chez D..., vers les 5 heures il ressent des coliques et est pris de diarrhée. Aujourd'hui le malade a toujours la langue chargée, et la diarrhée n'a pas complètement cessé.

b) Pauline M..., son épouse, soumise au même régime, a commencé le jeudi avant midi à avoir des vomissements et de la diarrhée. Elle se plaint d'avoir eu de la fièvre et des fourmillements au bout des doigts.

XXIV. D... Pierre, 58 ans, maréchal-ferrant à Sirault, mange le 23, à 4 heures du soir, de la tête pressée achetée chez D... Il est pris de coliques pendant la nuit et va, pendant ce temps, une quinzaine de fois à la selle. Il ressent une brûlure à la gorge et éprouve une soif vive. Il a froid par tout le corps et est pris de crampes dans les jambes. Les premiers vomissements surviennent le vendredi matin, 26. Ces symptômes ont persisté jusqu'au 27, jour auquel la langue était encore mauvaise, le pouls petit, fuyant et fréquent (25 au quart).

XXV. Ménage G... *a*) Épouse G... Nestor, 34 ans, mange le mercredi à midi de la tête pressée de chez D..., et devient malade dans l'après-midi. Elle ne vomit pas, mais a la diarrhée, éprouve une soif intense, a des frissons. La malade s'est plainte d'une grande faiblesse.

Aujourd'hui la langue est rouge, le pouls est très petit, l'état adynamique est encore manifeste.

b) G... Nestor, le mari, soumis au même régime, a présenté les mêmes symptômes.

XXVI. Famille F... — *a*) J. Louis le père, de constitution herculéenne, a mangé le samedi 20 août des tripes (boudin) provenant de chez D... Le lendemain à midi, il mange de la saucisse et des côtelettes de porc, le lundi au soir de la tête pressée. Toutes ces préparations avaient la même provenance.

Le sujet n'a rien ressenti du dimanche au lundi, mais il devient malade le lundi à 10 h. 1/2 du soir; il est pris de vomissements verts, puis de selles diarrhéiques vertes, très fréquentes.

Il n'éprouve cependant pas de coliques. Cette déperdition considérable du liquide intestinal détermine une soif très vive.

Le malade signale en outre des fourmillements au bout des doigts et des maux de tête qui durent plusieurs jours.

De plus, la vue était brouillée, affaiblie, ce qui paraissait tenir à une adynamie générale considérable, car il n'y avait aucun trouble oculomoteur ou pupillaire.

Aujourd'hui, 2 septembre, le malade se trouve encore dans un grand état de dépression : le faciès est altéré, les yeux rentrés, la voix est très faible, caverneuse, la langue sèche, saburrale, le pouls accéléré, bat à 28 au quart; il est mou dépressible, dicrote. Les selles persistent encore au nombre de 7 à 8 par jour, mais leur couleur, verte du début, vire au jaune.

Le malade a dû garder le lit pendant une dizaine de jours.

b) Épouse F..., a surtout mangé de la saucisse; le mal a débuté le mardi par des coliques, de la diarrhée et des vomissements.

La malade est restée 3 jours au lit.

c) F... Jules, 22 ans, fils des précédents, mange des côtelettes le lundi à midi et, le soir du même jour, un peu de tête pressée. Après chacun de ces repas, il se déclare un léger malaise qui n'empêche cependant pas le patient de reprendre de la saucisse le mardi à midi. De suite après ce repas l'indisposition éclate; le patient est pris d'un grand malaise, ressent des coliques, a de la diarrhée. Vers le soir des vomissements surviennent, un profond abattement s'empare du sujet. Cet état pathologique dure jusqu'au vendredi 26, et pendant cette période différents symptômes se font jour : maux de tête, faiblesse de la vue, fourmillements aux extrémités, herpès naso-labial. Le malade déclare avoir fortement maigri.

Aujourd'hui la langue est encore chargée.

Observation : la viande ne pouvait roussir, elle ne goûtait pas comme d'habitude.

DÉCLARATION DU CHARCUTIER D..., AUGUSTE

Faite à Sirault le 27 août 1898.

Le porc que j'ai débité à partir de samedi dernier (20 août) a été acheté le vendredi 19 courant chez D... Jules, cultivateur en cette commune. Le vétérinaire F... est venu examiner le porc le samedi 20 et l'a trouvé propre à la consommation.

Samedi dernier (20 août) il me restait de la viande d'un porc acheté le vendredi, 12 de ce mois. Tout ce qui me reste de viande de porc se trouve dans un saloir. La tête pressée et la saucisse que j'ai vendues depuis dimanche (21) proviennent du porc acheté le 19. Lundi dernier, j'ai mangé de cette tête pressée, mercredi j'ai eu des coliques et de la diarrhée.

Cela m'a duré jusqu'au jeudi, depuis lors, je ne ressens plus rien.

En résumé, cette enquête démontre que les nombreux cas de gastro-entérite survenus à Sirault du 20 au 25 août, chez des personnos au préalable bien portantes, sont dus à l'ingestion de la viande de porc distribuée chez Aug. D..., le samedi 20 et jours suivants, sous forme de tête pressée, saucisse, hachis, boudin, chair musculaire, graisse et lard.

Toutes les personnes sauf une (obs. V *d*) qui mangèrent de l'une ou de l'autre de ces préparations devinrent malades, les membres des mêmes familles qui s'abstinrent d'en faire usage restèrent bien portantes.

Plusieurs fois, les animaux domestiques auxquels on donnait les restes de cette viande devinrent malades.

La maladie, qui avait les allures cliniques d'une infection, éclatait après une période d'incubation variable mais d'une durée moyenne de 12 à 24 heures. Cette période fut cependant écourtée dans les cas II *a*, IV *b*, V, VIII *a*, XVI *a*, XIX *a* et XXV *a*, et prolongée dans le cas II *e*, IV *a* et IX.

II. — EXPERTISE BACTÉRIOLOGIQUE.

I. — MATÉRIAUX D'EXPERTISE.

Le 27 août et jours suivants, il nous fut remis, aux fins d'expertise, différentes pièces provenant des deux autopsies médico-légales pratiquées à Sirault, et la saisie exécutée chez le charcutier D..., Auguste.

Ces pièces consistaient en :

1° Cœur, foie, rate, portions d'intestin et de poumon, liquide de l'intestin grêle, sang du cœur et fragments de muscles striés provenant de la première autopsie (G..., Léon);

2° Rate, moitié inférieure du fémur, sang, selles provenant de la 2e autopsie;

3° Fragments de tête pressée recueillis chez G..., Léon;

4° Un pot de saindoux et un morceau de lard recueillis chez V..., Adolphe;

5° Produits de la saisie chez le charcutier et consistant en pièces nombreuses contenues dans deux pots à beurre et une bassine en terre.

Le plus grand des pots contenait de la saumure dans laquelle étaient plongés 1 jambon cru, 2 langues et 5 morceaux de lard.

Le plus petit contenait du gros sel recouvrant une grande quantité de morceaux de lard de dimensions variées.

Enfin dans la bassine — qui contenait également du sel — se trouvaient un jambon cuit, différentes pièces de lard et un morceau de saucisse fraîche de 8 centimètres environ de longueur.

Cette saucisse n'était évidemment pas du même âge que les morceaux de lard qui l'accompagnaient.

Toutes ces pièces étaient en bon état de conservation, excepté le jambon cuit qui se trouvait dans un degré notable de putréfaction.

Un premier examen établi sur le degré de salaison, de dessiccation ou d'imbibition de ces pièces, sur leur aspect, leur consistance et leur couleur, sur la façon dont certaines de ces pièces se cuisaient, enfin sur des coupes colorées par les couleurs d'aniline pour la recherche des bactéries dans ces matériaux, nous permit d'écarter, dès l'abord, la plus grande partie de ces pièces.

La plupart de celles-ci appartenaient en effet à un ou plusieurs animaux abattus un certain temps avant le porc suspect.

Le jambon cuit et la saucisse fraîche auraient pu provenir de ce dernier. Les cultures de ces préparations comparées à celles de la tête pressée qui, elle, provenait certainement du porc abattu le 20, semblaient confirmer cette hypothèse pour la saucisse et l'infirmer pour le jambon.

Quant au lard saisi chez V... il était certainement plus âgé que la tête pressée.

Il n'était évidemment pas possible de déterminer l'âge de la graisse.

En conséquence, nous avons cru devoir établir nos recherches :

1° Sur les pièces d'autopsies ;

2° Sur la tête pressée saisie chez G..., préparation dont l'ingestion avait été la cause d'accidents très graves ;

3° Sur la saucisse fraîche trouvée dans la bassine, saucisse qui pouvait provenir du porc suspect.

En outre, de multiples expériences de contrôle, consistant en cultures et inoculations aux animaux, furent entreprises avec le lard, la graisse de Sirault, ainsi qu'avec de nombreuses préparations de porc : tête pressée, saucisse, saucisson, graisse, recueillis chez différents charcutiers de Mons.

II. — PLAN DES RECHERCHES.

Parmi les affections connues pouvant présenter les mêmes symptômes que ceux observés dans l'épidémie de Sirault, il convient de citer, outre l'intoxication carnée, le *choléra asiatique,* le *choléra nostras* ou *cholérine,* la *trichinose,* et, dans un autre domaine, *l'empoisonnement par l'arsenic* ou *un poison minéral.*

L'hypothèse du choléra asiatique ou *nostras* fut vite écartée par le résultat des cultures des matières intestinales des personnes ayant succombé et d'une des survivantes.

Ces cultures faites en eau-peptone pour la réaction indol-nitreuse, et sur gélatine, pour lés autres caractères, ne donnèrent aucun des signes appartenant en propre soit au vibrion du choléra, soit à l'agent du choléra nostras.

D'un autre côté, l'examen microscopique de la substance musculaire striée nous autorisait à exclure la possibilité de la trichinose.

La période d'incubation constante, chez tous les malades, plaidait contre l'hypothèse d'une intoxication par l'arsenic et même par un autre poison minéral.

Il restait donc à rechercher la cause du mal dans une altération microbienne de la viande de porc consommée.

Ce genre d'empoisonnement, improprement appelé *botulisme,* que produisent certaines viandes avariées, était attribué naguère encore à l'absorption par l'organisme de poisons particuliers, d'alcaloïdes spéciaux nommés *ptomaïnes* et développés pendant les processus de putréfaction des matières organiques.

Ces ptomaïnes, bien étudiées par Brieger[1], sont des bases azotées qui d'après cet auteur se formeraient aux dépens des substances albuminoïdes sous l'influence des diverses bactéries de la putréfaction. Les ptomaïnes se rencontrent d'une façon constante dans les matières putréfiées, l'absorption de celles-ci n'est cependant que très rarement suivie d'accidents,

1. Brieger, Ptomaïnes et maladies, traduit de l'allemand par Roussy et Winter, Paris, 1887.

ce qui tend à prouver que ce n'est pas la putréfaction banale qui rend les viandes dangereuses, mais bien une altération spéciale, de nature toute particulière et absolument différente de la cause qui produit les ptomaïnes.

Depuis les travaux de Gaertner[1], de Gaffky et Paak[2], de Kaentsche[3] en Allemagne, de Denys[4], de Dineur[5] et surtout de Van Ermengem[6] en Belgique, il est actuellement démontré que ces prétendus cas de botulisme sont de véritables maladies infectieuses, causées par des microbes spécifiques, de nature bien déterminée et totalement différents des bactéries de la putréfaction.

Le microbe retiré par M. Van Ermengem des viandes avariées de Moorseele (et qui est très voisin, sinon identique au bacille de Gaertner) est pathogène pour l'homme et les animaux; inoculé à ceux-ci, il est capable de reproduire la maladie observée chez l'homme après l'ingestion des substances alimentaires qui le renferment.

Les symptômes observés chez les malades de Sirault étaient absolument identiques à ceux que l'éminent professeur de Gand a signalés dans les épidémies de botulisme de Moorseele et de Gand.

Nous verrons dans la suite que l'agent infectieux qui causa les accidents de Sirault est aussi le même que celui de Moorseele.

Nous allons une fois pour toutes en décrire les caractères :

Bacille très mobile, mesurant 1 à 2 μ environ, cilié

1. Gaertner, Ueber die Fleischvergiftung in Frankenhausen, etc. (*Correspondenzblatt des Allg. Aertzlich. Vereins von Thuringen*, 1888).

2. Gaffky et Paak, Ein Beitrag zur Frage der sogenannten Wurst und Fleischvergiftungen (*Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, VI, 1890).

3. Kaentsche, Zur Kenntniss der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen (*Zeitchr. für Hyg.*, 1896, XXII).

4. Denys, Présence du staphylocoque pyogène dans une viande qui a déterminé des cas d'empoisonnement (*Bull. acad. médic. de Belgique*, 1894).

5. Dineur, Une épidémie de botulisme au Fortin VI, à Anvers (*Bull. Soc. belge microscop.*, t. XXIII, 1897).

6. Van Ermengem, *a*) Recherche sur les empoisonnements produits par de la viande de veau à Moorseele (*Bull. Acad. méd.*, 1892);

b) Recherche sur des cas d'accidents alimentaires produits par des saucissons (*Revue d'hygiène*, 1896);

c) Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus (*Zeitschr. für Hyg. und Infectionskrankheiten*, V Bd., 1897).

(voir pl. XIII, fig. 2 et 3), ne prenant pas le Gram, se colorant par les différentes couleurs d'aniline quelquefois inégalement, la partie médiane restant plus claire. Ces bacilles sont quelquefois groupés par deux, quelquefois aussi ils sont entourés d'une zone claire ne se colorant pas.

Cultivé sur gélatine, ce microbe ne liquéfie pas; il ne donne pas la réaction indol-nitreuse, ni la réaction de l'indol; il ne coagule pas le lait qu'il rend très légèrement alcalin, mais il fait fermenter très activement les sucres : glycose, mannite.

Sur plaques de gélatine les colonies profondes sont arrondies, jaunâtres, peu caractéristiques, les colonies superficielles ressemblent beaucoup à la variété transparente du *bacterium coli*.

Elles ont un éclat nacré, les bords arrondis ou très légèrement festonnés.

Souvent ombiliquées, elles présentent quelquefois un fin réticulum radié (voir pl. XIII, fig. 1).

Sur bouillon, il se forme en 24 heures un trouble avec ou sans voile.

Sur pomme de terre, la végétation grisâtre ou brunâtre est assez copieuse; en strie sur gélose, la culture à 37° C. est très luxuriante et présente des reflets nacrés.

Trois méthodes de recherches pour la découverte de ce bacille ont été employées avec les matériaux d'expertise.

1° Recherche par la méthode des cultures; 2° expériences d'inoculation sur les animaux; 3° recherche par la méthode du séro-diagnostic.

III. — RECHERCHES PAR LA MÉTHODE DES CULTURES.

De très nombreuses cultures d'après la méthode de Koch ont été effectuées sur différents milieux : eau-peptone, bouillon, gélatine simple ou sucrée, gélose, etc. (Voir les tableaux.) Des cultures anaérobies dans le vide, dans l'hydrogène et sur milieux glucosés furent entreprises en même temps pour la recherche, dans les pièces d'autopsies et dans la tête pressée de Sirault, du *bacillus botulinus*, germe anaérobie très viru-

lent découvert par Van Ermengem dans les cas d'intoxication carnée d'Ellezelles.

L'existence de ce microorganisme dans les pièces de Sirault nous paraissait *a priori* peu probable : l'allure clinique de l'intoxication différant totalement des symptômes observés à Ellezelles. Cette recherche a cependant été faite pour prévenir toute objection sur la nature du germe pathogène qui a causé les accidents dont nous nous occupons.

Pour la première autopsie, les cultures des viscères : cœur, poumon, foie, rate, donnèrent une quantité de colonies microbiennes variées dans lesquelles prédominait le genre *proteus*. Il n'était pas possible dans ces cultures de distinguer des colonies se rapprochant d'un type pathogène connu. Les cultures des selles donnèrent en abondance du *bacterium coli commune*.

Nous avons déjà dit que cultivées sur eau-peptone ces selles ne donnaient pas la réaction du choléra.

La tête pressée (hure) recueillie à Sirault se montrait à l'examen microscopique direct composée de fibres musculaires striées, de fibres élastiques, de cristaux d'acides gras et de débris cellulaires variés dans lesquels il n'était pas possible de reconnaître de structure spéciale : foie, rein, rate, etc. On y rencontrait en outre, mais en très petit nombre, des grains d'origine végétale. Ces grains, polyédriques, d'un jaune verdâtre très pâle, se groupant par quatre et présentant un petit ombilic en étoile, ressemblaient beaucoup à des grains de fécule de maïs.

Traitées par la méthode de Gram, les préparations par dissociation montraient de nombreux diplocoques à l'intérieur de cette tête pressée.

Au moment de l'ensemencement celle-ci n'était nullement putréfiée[1]; elle avait simplement une odeur aigrelette qui se retrouva dans toutes les cultures sucrées faites avec cette préparation.

Disons déjà que cette odeur n'était nullement due au développement du microbe pathogène, mais simplement à la

1. Elle put même être conservée pendant plus de 2 mois, dans un tube fermé, sans qu'elle subit de putréfaction appréciable.

végétation de certains microcoques d'origine banale et peut-être aussi de sarcines.

Nous la retrouvâmes d'ailleurs dans une foule de cultures sucrées faites avec des préparations de charcuterie recueillies à Mons.

Les colonies extrêmement nombreuses développées sur plaques par l'ensemencement de la tête pressée de Sirault (jusque 150 000 par plaque) liquéfiaient la gélatine et se rapportaient à deux espèces : l'une arrondie, d'un jaune vif, composée de staphylocoques, l'autre grisâtre, à contours plus ou moins festonnés, formée de gros diplocoques. Ces microbes se coloraient bien par les colorants ordinaires et prenaient le Gram.

Des réensemencements furent faits sur différents milieux en vue du diagnostic, mais nous ne retrouvâmes sur ces milieux aucun des caractères des microbes pathogènes. Ce fait fut d'ailleurs vérifié dans la suite par les résultats d'inoculation aux animaux.

Les cultures des produits de la seconde autopsie portèrent sur la rate, la moelle des os, le sang et les selles.

Les colonies de la rate, extrêmement nombreuses, se rapportaient presque exclusivement au genre *proteus*; la moelle des os donna de rares colonies liquéfiantes, jaunes, arrondies, d'espèce banale; le sang et les selles donnèrent des colonies variées où le genre *proteus* était prédominant.

Les cultures anaérobies sur bouillon de ces organes donnèrent toute une végétation abondante de bacilles mobiles, dégageant une forte odeur de putréfaction. Ces germes étaient absolument différents du bacille pathogène de Sirault.

Traités par les méthodes colorantes, les frottis d'organes de la seconde autopsie donnèrent :

	Coloration par la thionine phéniquée.	Coloration par la méthode de Gram.
Moelle osseuse.	0	0
Sang.	Bacilles divers.	Bacilles et coccus.
Selles	Varia.	Varia.
Rate.	Petits bacilles se color. plus fortement aux extrémités.	Les mêmes et en plus des coccus, très rares.

La saucisse de Sirault donna des cultures identiques à celles de la tête pressée; les colonies étaient extrêmement nombreuses. Développées dans la gélatine sucrée, elles donnaient l'odeur aigrelette précédemment signalée. Ces colonies sont formées de coccus; certaines d'entre elles, réensemencées sur pomme de terre, se montrent composées de sarcines.

La graisse et le lard de Sirault cultivés dans les mêmes conditions donnèrent également des colonies plus ou moins nombreuses de microcoques.

Afin de nous assurer si la présence de ces nombreux germes dans les préparations de viande de Sirault avait quelque chose d'anormal et en rapport causal avec les symptômes observés chez les malades, nous instituâmes une série d'expériences de contrôle, établies sur des préparations de viande analogues et recueillies dans différentes charcuteries de Mons.

Six échantillons de saucisse, cinq de graisse, un de hure, un de saucisson fumé et un de tête pressée furent soumis à l'analyse.

Les échantillons de saucisse donnèrent de très nombreuses colonies de germes saprophytes : *proteus mirabilis, proteus vulgaris.* La présence du *bacterium coli commune* fut démontrée dans l'un de ces échantillons.

Les graisses — à l'exception d'une seule dont les cultures restèrent stériles — fournirent également de nombreuses colonies de germes banals.

La hure ne contenait que quelques rares microbes, le saucisson fumé en était à peu près exempt.

Par contre, la tête pressée de Mons en contenait une quantité incalculable; une bonne partie de leurs colonies étaient semblables à celles que fournissait la tête pressée de Sirault; de plus, les cultures sur gélatine sucrée avaient la même odeur aigrelette. Cette odeur se retrouve encore dans les cultures d'un des échantillons de saucisse de Mons.

En résumé, le procédé des cultures directes, c'est-à-dire l'ensemencement pratiqué directement sur gélatine et autres milieux nutritifs avec les préparations du porc de Sirault ne donna aucun résultat permettant de conclure à la cause

des cas de gastro-entérite occasionnés dans cette commune par l'ingestion de la viande suspecte.

Le nombre des microbes d'origine banale contenus dans cette viande était tellement considérable que les microbes pathogènes qui s'y trouvaient était pour ainsi dire noyés dans la masse des germes banals ou saprophytiques; ils ne pouvaient, pour cette raison, y être décelés par le procédé des cultures directes.

En ce qui concerne les pièces d'autopsie, ce procédé n'eut pas plus de succès.

Un autre moyen d'investigation était nécessaire, c'était l'expérimentation sur les animaux avec les divers matériaux d'expertise.

IV. — RECHERCHES PAR L'EXPÉRIMENTATION SUR LES ANIMAUX.

Ces recherches consistèrent en l'inoculation sous-cutanée de macérés faits avec la tête pressée, la saucisse, la rate de la seconde autopsie, le lard et la graisse provenant de Sirault. Disons de suite que les expériences faites avec ces deux dernières préparations (lard et graisse) restèrent sans résultat[1]; mais ces expériences furent nettement positives en ce qui concerne les autres matériaux utilisés.

Le 7 octobre, 4 animaux : 2 lapins et 2 cobayes (n°s 24, 25, 26 et 27 du tableau), reçurent chacun en injection sous-cutanée 1 cm. cube d'un macéré fait avec la saucisse de Sirault.

Ces animaux devinrent rapidement malades, présentèrent une adynamie profonde, accompagnée d'hypothermie. Cet abaissement de la température fut constatée après un temps variable après l'injection. Certains de ces animaux furent pris de diarrhée verte.

Le surlendemain, l'un des lapins (n° 24) mourait à la suite d'entérite infectieuse. Le gros intestin était rempli de selles diarrhéiques vertes; l'intestin grêle contenait un liquide muco-bilieux.

1. Voir le tableau des recherches par inoculation n°s 20, 21, 22, 23, 34, 35, 36.

Le rein et le foie étaient d'apparence normale, la rate légèrement dilatée. Une préparation par frottis de cet organe montrait des bacilles semblables de forme à ceux que nous avons décrits et qui, dans le cours des expériences, furent identifiés par les cultures sur différents milieux et les réactions habituelles, avec le bacille de Moorseele.

Les cultures des organes internes : rate, cœur et foie, donnèrent de nombreuses colonies de ce même bacille, que nous appellerons désormais : *bacille de Sirault.*

L'animal avait donc succombé à une infection spécifique, c'est-à-dire à une maladie causée par un microbe bien déterminé, dont la nature pathogène avait déjà été démontrée par Van Ermengem, à propos des épidémies alimentaires de Moorseele et de Gand.

Le 13 octobre, le lapin 25 mourut après avoir présenté une hémorrhagie nasale.

L'animal avait fortement maigri. A la section, il présentait dans le péricarde et le péritoine un liquide citrin; on ne constatait pas d'œdème sous-cutané. Le cœur était dilaté; le poumon, rose vermillon pâle, présentait par places, surtout aux bases, des ecchymoses sous-pleurales correspondant à des infarctus hémorrhagiques qui s'enfonçaient plus ou moins profondément dans le parenchyme pulmonaire. Le foie était plutôt pâle, à surface lisse; pas de réaction amyloïde. L'estomac, distendu par des matières alimentaires en partie digérées, avait des tuniques pâles, amincies, friables.

Le gros intestin contenait en abondance un liquide épais, bilieux, diarrhéique.

L'intestin grêle contenait seulement un liquide muco-bilieux, jaune verdâtre, ses tuniques étaient pâles et friables. Le mésentère présentait une stase veineuse marquée. La rate était fortement dilatée, couleur lie de vin foncée, à follicules très apparents, à parenchyme très friable. Les reins étaient augmentés de volume, la substance corticale avait sa coloration normale, mais la substance médullaire était fortement hyperémiée et tranchait nettement par sa coloration brune, sur le reste de l'organe. La vessie fortement distendue contenait une urine riche en albumine et

présentant au microscope des cylindres granulo-graisseux et des cellules du rein et des voies urinaires.

Rien au cerveau ni aux méninges.

Les frottis d'organes : rate, foie, rein, moelle des os, montrèrent dans ces organes la présence de bacilles spécifiques à zone centrale moins colorée, se présentant quelquefois en diplobacilles et souvent entourés d'une zone plus claire. Il en fut de même de l'urine.

Des coupes faites dans la rate et les infarctus pulmonaires montraient des amas de ces mêmes bacilles. Les coupes du rein laissaient également voir de ces amas dans les glomérules et les canalicules de la substance médullaire.

Le lapin 25, comme le lapin 24, avait succombé à une infection microbienne généralisée. Le bacille de Sirault, qui se trouvait dans la saucisse, avait envahi l'organisme, s'y était multiplié et infestait tous les viscères[1].

Le 10 octobre, le cobaye 26 meurt après avoir présenté les mêmes symptômes (voir Tableau).

Le bacille α se rencontre à l'examen direct dans la rate et dans le foie. Les cultures de la rate, du cœur, du rein, du poumon donnent le même microbe.

Le cobaye 27, après une période assez longue de maladie, se rétablit et est sacrifié le 2 novembre, alors qu'il est en pleine santé. Les organes internes sont normaux, les cultures de la rate restent stériles. Le sang de cet animal est conservé en vue du séro-diagnostic (voir ch. V).

Le 8 octobre, 6 animaux : 2 lapins, 2 cobayes et 2 rats blancs (n° 28 à 33 inclus), reçoivent sous la peau 1 cm. cube d'une émulsion faite avec un fragment de la tête pressée de Sirault.

1. Dorénavant, pour la facilité de l'exposition, nous désignerons sous le nom de *bacille α* le microbe que nous avons retiré des organes des animaux infectés au moyen de la saucisse de Sirault, et *bacille β* le microbe retiré de ces mêmes organes chez les animaux infectés au moyen de la tête pressée. Ces deux variétés du bacille de Sirault sont identiques, elles présentent les mêmes caractères morphologiques et de culture et ont les mêmes propriétés pathogènes. Aussi cette notation n'est-elle employée que par l'avantage qu'elle a de rappeler la nature de la substance employée pour l'inoculation, cet avantage sera surtout apprécié dans le chapitre consacré au séro-diagnostic.

Le lendemain 9 octobre, le lapin 28 est à l'agonie et est sacrifié. L'autopsie donne lieu aux mêmes constatations que pour le lapin 24. Les coupes de la rate traitées par la fuchsine phéniquée montrent des bacilles en tout semblables à ceux déjà décrits. Les cultures de la rate donnent ces mêmes bacilles (bacilles β).

Le 10 octobre, le lapin 29 meurt. A la section : poumon rétracté, exsangue, rose vermillon, cœur dilaté, estomac plein de substances alimentaires, rate et reins en apparence normaux. L'intestin contient des matières diarrhéiques verdâtres. Le mésentère est hyperémié. Les frottis de rate, colorés par la thionine phéniquée, laissent voir des bacilles. Les cultures de la rate, du cœur, du foie donnent à l'état de pureté le bacille β, identique au bacille α et au bacille de Moorseele.

Les cultures des selles donnent, en plus du bacille β, le *bacterium coli*.

Le même jour, 10 octobre, le cobaye 30 meurt.

L'ouverture de l'animal donne lieu aux mêmes constatations. Le frottis de rate montre des bacilles; les cultures de la rate, du foie, du cœur donnent le bacille β.

Le cobaye 31 meurt le 15 octobre. A l'autopsie le cœur est pâle, le poumon, rétracté, est rose pâle et présente des ecchymoses sous-pleurales correspondant à des infarctus hémorrhagiques plus ou moins considérables. La rate est fortement augmentée de volume, de couleur brun sale foncé, présentant à la surface un très grand nombre de petites granulations grisâtres arrondies. La pulpe splénique est très friable. Le foie a plutôt augmenté de volume et se déchire facilement. Les reins paraissent normaux. L'estomac et l'intestin ne présentent rien de particulier. Le cerveau est exsangue, pâle. La moelle des os est brune, lie de vin, diffluente. Sur coupes colorées par la thionine phéniquée, la pulpe splénique montre des bacilles groupés en tas. Les cultures faites avec le foie, la rate, les reins, la moelle des os, donnent des colonies plus ou moins nombreuses de bacille β. C'est la moelle osseuse qui en donne le plus.

Les rats blancs 32 et 33 se sont montrés réfractaires à l'infection. Leur sang n'était pas agglutinant.

Le 16 octobre, 3 lapins (nos 34, 35 et 36) reçurent, en injection hypodermique, 1 cm. cube de graisse de Sirault, fondue. Une culture faite au moment de l'inoculation démontra que la température de fusion n'avait nullement stérilisé le produit.

Ces animaux résistèrent très bien à l'inoculation; le 2 novembre ils furent sacrifiés, en pleine santé; les organes étaient sains, sauf le foie qui présentait de la coccidiose. Les cultures de la rate restèrent stériles.

Le sang fut recueilli pour le séro-diagnostic.

Le même jour, 2 lapins (nos 37 et 38) furent inoculés sous la peau, le premier, avec 1 cm. cube d'émulsion faite avec la rate du cobaye 26 et le second avec 1 cm. cube d'émulsion de la rate de la seconde autopsie médico-légale de Sirault. A ce moment, la rate était pour ainsi dire liquéfiée; par le lavage il s'en écoulait une boue noirâtre, abondante, formée surtout de granulations pigmentaires.

Un fragment de cet organe fut, après lavage, émulsionné dans un mortier stérilisé dans quelques centimètres cubes de bouillon. Ce liquide passé à travers un linge fin servit à l'injection.

Le 28 octobre, le lapin 37 mourut. A part une péricardite séro-fibrineuse, l'autopsie ne démontra aucune lésion bien caractéristique; cependant les frottis de la rate montrèrent chez cet animal la présence du bacille de Sirault. Les cultures de la rate, du foie et du rein donnèrent ces mêmes bacilles. Cet animal présentait de la coccidiose du foie, mais cette affection, très commune chez les lapins de laboratoire et que nous rencontrâmes plusieurs fois dans le cours de nos expériences, n'est pas de nature, dans l'espèce, à influer sur les résultats des inoculations.

Le lapin 38 résista à l'infection expérimentale très probablement parce que la dose d'émulsion de rate injectée était insuffisante. Cependant, si l'animal ne mourut point, il en fut affecté suffisamment pour que la séro-réaction permît, comme nous le verrons dans la suite, d'affirmer que l'infection par le bacille de Sirault avait eu lieu chez lui.

Sacrifié le 19 novembre, cet animal ne présentait pas

d'altérations visibles aux organes internes. Les cultures de ces organes restèrent stériles.

Le 24 octobre, 4 lapins, 1 cobaye et 1 souris (n°s 39 à 44 inclus) reçurent respectivement sous la peau :

1° Lapin 39, 1 cm. cube d'émulsion faite avec la rate du lapin 24 (bac. α);

2° Lapin 40, 1/2 cm. cube d'émulsion faite avec la culture sur agar de la rate du cobaye 26 (bac. α), 1/4 environ de la culture fut injectée;

3° Souris grise n° 41; une goutte de la même émulsion;

4° Cobaye 42, 1/2 cm. cube émulsion de la rate du lapin n° 28 (bac. β);

5° Lapin 43, 1/2 cm. cube émulsion de la culture sur agar de la rate du lapin 29 (bac. β);

6° Lapin 44, 1/4 cm. cube émulsion de la culture sur agar de la rate du cobaye 30 (bac. β).

Quatre de ces animaux moururent après un laps de temps de 1 à 6 jours (lapins 40, 43 et 44, cobaye 42).

Le lapin 39 résista, la souris 41 également.

Le lapin 43 succomba le lendemain de l'inoculation en présentant les mêmes symptômes et les mêmes lésions que les animaux inoculés avec l'émulsion de saucisse ou de tête pressée de Sirault. Les frottis du cœur, de la rate, du rein, du foie montrèrent les bacilles spécifiques qui furent également retirés de toutes les cultures de ces organes.

Le 27, le lapin 44 mourut. Ce cas donna lieu aux mêmes observations. Les bacilles de Sirault furent retrouvés dans tous les organes tant par la culture que par l'examen direct.

Le lapin 40 succomba le 30 et fut l'objet des mêmes constatations (voir tableau).

Enfin le cobaye 42 mourut le 30, des suites d'une infection identique.

Des coupes de la rate, qui était énorme, y démontrèrent la présence de bacilles. Ce cobaye présentait une adénite tuberculeuse de l'aine, mais cette tuberculose était simplement locale et ne doit avoir eu aucune influence sur le résultat final de l'inoculation. L'animal paraissait bien portant au moment de l'expérience malgré son adénite; au surplus, la

rate ne contenait pas de bacilles tuberculeux et l'hypertrophie de cet organe doit être rapportée à l'infection par le bacille de Sirault.

Le lapin 39 et la souris 41 ont résisté à l'inoculation. La souris n'a rien présenté de particulier, mais le lapin est devenu très malade et a fortement maigri.

L'adynamie était telle que l'animal ne savait plus se tenir debout. Un abcès se développa au point d'inoculation; cet abcès occupait le centre d'une vaste zone d'empâtement qui s'étendait en forme de selle sur le dos et les flancs de l'animal.

L'élimination d'une plaque nécrotique de la largeur d'un franc permit l'évacuation spontanée d'un pus blanchâtre, mal lié. A ce moment, l'animal, qui ne mangeait plus depuis une dizaine de jours et qui en était arrivé à un degré d'émaciation extrême, commença à aller mieux, Le sang de ce lapin donna lieu au point de vue du séro-diagnostic à des constatations de grand intérêt.

Avant d'entreprendre ces inoculations par voie hypodermique, nous avions tenté quelques expériences par voie stomacale.

Malheureusement la quantité de tête pressée dont nous disposions était si petite que ces expériences ne purent être établies d'une façon systématique.

Nous donnerons tels quels — et sans conclusions — les résultats de quelques essais entrepris dans cette direction.

1° Trois souris grises furent nourries avec quelques fragments de tête pressée de Sirault. Un de ces animaux mourut au bout de 3 jours (souris n° 1), une autre au bout de 6 jours (souris n° 2); la 3e résista (souris n° 3).

2° Un fragment de tête pressée de Sirault fut placé au milieu d'une masse de viande de bœuf hachée (1 kilog.) et le tout fut placé à l'étuve à 37° pendant 2 jours. De cette façon, le hachis permettait le développement des microbes pathogènes contenus dans la tête pressée et pouvait alors servir à des expériences ultérieures.

Trois chiens, nos 1, 2, 3, mangèrent de cette culture sur viande et tous trois devinrent malades. Ils furent pris d'une diarrhée noire, gluante, fétide; cependant ils résistèrent.

Il eût été intéressant d'entreprendre, sur ces animaux, des expériences de séro-agglutination qui eussent vraisemblablement permis d'établir le genre d'infection auquel ces animaux avaient été sujets, mais, à ce moment, nous n'avions pas encore obtenu, à l'état de pureté, l'agent causal de cette infection.

Nous ajouterons qu'au début de la présente expertise nous avons tenté inutilement d'infecter les animaux en expérience au moyen des espèces microbiennes retirées à l'état de pureté des plaques de cultures faites avec la tête pressée et la saucisse de Sirault.

Les essais furent pratiqués par voie hypodermique, intraveineuse ou œsophagienne (n°s 4 à 19 inclusivement). L'insuccès de cette méthode s'explique pour la raison que nous avons donnée au chapitre consacré à la recherche par le procédé des cultures.

Avant de terminer le chapitre des inoculations, nous relaterons le résultat de quatre expériences de contrôle faites avec de la tête pressée et de la saucisse recueillies à Mons le 27 octobre dernier.

Ces préparations alimentaires furent laissées 2 jours à la température du laboratoire; au moment de l'inoculation la tête pressée, qui à l'avance n'était déjà pas trop fraîche, prit une odeur aigrelette, semblable à celle de Sirault, la saucisse avait franchement l'odeur des cultures de *bacterium coli* et, en effet, des cultures entreprises à ce moment démontrèrent la présence du *bacterium coli commune* dans cette préparation.

Ce germe y était cependant en quantité modérée à côté des *proteus vulgaris* qui l'accompagnaient.

La tête pressée et la saucisse de Mons furent émulsionnées dans les mêmes conditions que précédemment : broiement dans un mortier stérilisé avec quelques centimètres cubes de bouillon nutritif, passage au travers d'un linge fin, et injectées sous la peau de 4 lapins (n°s 45, 46, 47 et 48) à la dose de 1 cm. cube par animal. Tous ces animaux résistèrent à l'inoculation sans présenter de phénomène bien marqué. Ils furent sacrifiés le 19 novembre alors qu'ils étaient

en bonne santé; les organes internes étaient normaux et les cultures de ceux-ci restèrent stériles.

Ce résultat prouve qu'il ne suffit pas d'injecter sous la peau d'un animal une émulsion de substances plus ou moins putréfiées pour amener chez cet animal le développement d'une maladie infectieuse.

Il faut, pour atteindre ce dernier but, que le microbe injecté soit de nature toute spéciale, c'est-à-dire pathogène; or ces microbes pathogènes sont tout à fait différents des microbes de la putréfaetion, et ce n'est que dans des conditions tout à fait particulières qu'ils se rencontrent dans la nature.

Pour résumer ce chapitre, nous dirons que les expériences sus-mentionnées nous permettent d'affirmer que la tête pressée et la saucisse recueillies chez G..., Léon, à Sirault contenaient un microbe spécifique, pathogène, capable de produire chez les animaux, en expérience, des symptômes semblables à ceux observés chez les malades de Sirault.

Il ne s'agit nullement, dans l'épidémie de Sirault, d'un empoisonnement par les ptomaïnes, c'est-à-dire par les poisons banals de la putréfaction, mais bien d'une véritable maladie infectieuse.

En effet, en supposant même que les ptomaïnes aient existé dans les macérations de saucisse et de tête pressée en quantité suffisante pour tuer les animaux auxquels on les inoculait, il ne peut en être de même pour les émulsions de rate des animaux ayant succombé à l'infection (lapin 37 inoculé avec émulsion de rate de cobaye 26) et, à plus forte raison, pour les cultures pures, obtenues sur gélose, avec la rate de ces animaux (cultures de la rate des n°s 28, 29 et 30 inoculées aux n°s 42, 43 et 44).

V. — RECHERCHES PAR LA MÉTHODE DU SÉRO-DIAGNOSTIC.

Les expériences précédentes démontrent bien qu'il existait dans le porc de Sirault un germe pathogène capable de produire la mort des animaux inoculés, avec généralisation

des bacilles dans tous les organes. Nous avons déjà dit que les variétés α et β de ce bacille étaient identiques morphologiquement, et par leurs caractères de culture, ainsi que par leur action sur les animaux.

Le séro-diagnostic nous a permis d'ajouter à ces caractères un signe d'identification de la plus grande valeur.

De plus, l'agglutination observée avec le sérum sanguin des animaux ayant résisté aux inoculations du bacille α ou du bacille β permettait, dans les conditions d'expérience où cette méthode a été pratiquée, d'affirmer que, si ces animaux n'avaient pas succombé, ils avaient été du moins profondément infectés par le bacille de Sirault, puisque le sang de ces animaux gardait, pour ainsi dire, la trace du passage de ce microbe.

Par analogie, des expériences d'agglutination très positives, entreprises avec le sérum sanguin d'une des victimes survivantes de Sirault et le sérum sanguin d'un animal infecté au moyen de la rate d'une des victimes (2e autopsie), nous autorisent à conclure que le bacille que nous avons trouvé dans les organes des animaux en expérience est bien le même que celui qui a causé l'infection de Sirault.

Nous ne croyons pas devoir, au sujet de l'application de cette méthode, rappeler les travaux initiaux de Grueber et Durham[1] et de Widal[2], pas plus que les différents procédés techniques recommandés à cet égard.

Nous ferons simplement remarquer que, pour que cette méthode présente un caractère de certitude suffisante, il faut opérer à un degré de dilution telle que les bacilles spécifiques soient nettement agglutinés et soient les seuls agglutinés.

Nous avons choisi le titre de 1/60 comme étant suffisant pour nous mettre à l'abri de toute erreur; cependant, dans de nombreuses expériences, nous avons poussé beaucoup plus loin le titre des dilutions et nous avons observé des réactions très nettes à 1/400.

1. Grueber et Durham (*Münchener medicinische Woch.*, 1896).
2. Widal, Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde (*Soc. méd. des hôp.*, juillet 1896).

Les cultures soumises à l'agglutination étaient faites en eau-peptone ou en bouillon. Ces dernières nous ont paru les mieux appropriées.

L'agglutination a quelquefois été opérée avec une émulsion, dans l'eau distillée, d'une culture jeune sur agar, mais ce procédé nous semble moins recommandable pour l'évaluation exacte du titre de la dilution.

Nous avions coutume de faire d'abord, au moyen d'une balance très sensible, une dilution à 1/10. Pour cela, nous pesions très exactement une quantité suffisante de sérum, à laquelle nous ajoutions 9 fois son poids d'eau distillée. Afin d'éviter toute déperdition par évaporation, pendant la pesée, nous avions soin de verser le sérum dans un verre à pied contenant déjà une certaine quantité d'eau pesée très exactement. Le poids du sérum employé, étant évalué par différence, on ajoutait la quantité d'eau nécessaire pour obtenir la proportion 1 p. 10.

Cette dilution mère servait alors à la préparation des dilutions plus élevées : 1/60, 1/100, à 1/200, etc., ce qui se réalise de la façon la plus simple au moyen de la seringue de Pravaz : on prend un volume de la dilution mère auquel on ajoute 5 volumes d'eau pour avoir une dilution à 1/60, etc.

Ces différentes dilutions étaient mélangées parties égales (au moyen de la même anse de platine) avec la culture à essayer.

Les titres d'agglutination que nous donnons ne sont donc que des *minima*, puisque la dilution essayée était encore étendue par l'addition, en volume égal, du liquide de culture.

Le mélange de culture et de sérum dilué était, sur porte-objet, recouvert d'une lamelle lutée sur deux de ses côtés au moyen de paraffine. Ce moyen de fixation a en outre l'avantage de diminuer en grande partie l'évaporation. Ces préparations étaient examinées immédiatement après le mélange, puis à intervalles d'une minute environ, jusqu'à 20 ou 25 minutes. Nous avons rarement dépassé ce délai.

Le sérum qui servit à la plupart des agglutinations fut recueilli à Sirault chez Louis F... (cas n° XXVI *a*) le

20 octobre, soit 2 mois environ après le début de la maladie[1].

Le sang, tiré de la saignée du coude, fut recueilli directement dans des tubes à réaction stérilisés. Après un repos de 24 heures, le sérum qui surnageait dans ces tubes fut aspiré dans des effilures en verre stérilisées, effilures qui furent immédiatement scellées par un trait de chalumeau. Le lendemain, la même opération fut pratiquée avec les nouvelles portions de sérum expulsées des caillots. Ce procédé nous a permis de récolter une grande quantité de sérum très clair et se conservant pour ainsi dire indéfiniment dans les effilures. Nous avons recueilli de la même façon les différents sérums des animaux en expérience.

On verra dans le tableau ci-annexé, qui réunit par ordre de date une centaine d'essais, que les résultats de séro-agglutination confirmèrent pleinement les résultats des inoculations sur les animaux.

En voici le résumé :

a) Les bacilles α et β retirés de la rate des lapins 25, 28 et 29[2], des cobayes 26 et 30 furent agglutinés par le sérum Louis à 1/200, au bout de 15 à 20 minutes. Cette agglutination était nette, les bacilles devenus immobiles étaient rassemblés en amas bien distincts. La réaction était surtout intense dans les cas 26 et 29; pour ce dernier, l'agglutination se produisait encore à 1/400 ;

b) Le bacille retiré du cœur et de la rate du lapin 24 (var. α) était agglutiné par le même sérum, au bout d'un 1/4 d'heure;

c) Le bacille (α) provenant du rein, du foie, du poumon, du péritoine du lapin 25, expérimenté dans les mêmes conditions, donna les mêmes résultats.

La culture du poumon était encore agglutinée à 1/200;

d) Les cultures fournies par le foie et le cœur du lapin 28, le foie, le cœur, les selles du lapin 29, le foie du cobaye 30 (bac. β) furent toutes agglutinées au bout de 15 minutes par le sérum Louis à 1/60;

1. Nous désignerons ce sérum sous le nom de *sérum Louis*.
2. Pour le genre d'inoculation, voir le tableau des expériences sur les animaux.

e) Les cultures de la rate et du poumon du cobaye 31 (bac. β) furent, par cette même dilution, agglutinées d'une façon très intense en quelques minutes ;

f) Le bacille (β) retiré des organes du lapin 43 (rate, foie, cœur, rein) et du lapin 44 (rate, foie, cœur, rein, moelle osseuse) fut agglutiné par le sérum Louis à 1/100, après un temps variant de 2 à 20 minutes.

Enfin ce même liquide agglutinait le bacille (var. α) provenant des organes du lapin 40 (rate, foie, cœur, rein) et du lapin 37 (rate et foie) dans un temps variant de 7 à 25 minutes. Les cultures du bacille β provenant des organes du cobaye 42 (rate, foie, rein) furent, par le même sérum, agglutinées après un délai de 5 à 20 minutes ;

g) Différents échantillons du bacille de Sirault et un échantillon du bacille d'Aertryck, à nous adressés, pour contrôle, par M. le professeur Van Ermengem de Gand[1], donnèrent la même réaction avec le sérum Louis à 1/60 ;

h) Inversement, le bacille d'Eberth et le colibacille (*bacterium coli commune*) n'étaient pas agglutinés par le sérum Louis à 1/20 au bout d'un quart d'heure.

A 1/10 seulement, nous avons observé des centres agglutinatifs, avec ces deux espèces microbiennes ;

i) D'autre part, le sérum du lapin 37 (qui a succombé à l'infection par le bac. α) mis en contact avec la culture de la rate du cobaye 26 (bac. α) et du lapin 29 (bac. β) agglutina, au titre de 1/60 et avec la plus grande netteté, les deux variétés α et β.

Ces mêmes cultures restèrent absolument indifférentes à l'action du sérum humain normal à 1/10 et au sérum du rat n° 32, qui avait supporté impunément une injection d'émulsion de tête pressée ;

j) Le bacille β essayé avec le sérum du cobaye n° 27 (infecté par le bac. α et ayant résisté à l'infection) fut agglutiné instantanément à 1/60 et à 1/120, très rapidement à 1/180, et, à 1/240, au bout de 5 minutes ;

k) Le sérum du lapin 39, qui avait résisté à l'infection

1. J. De Nobele, Du séro-diagnostic dans les affections gastro-intestinales d'origine alimentaire (*Bull. de la Soc. de méd. de Gand*, février 1899).

par le bacille α, agglutinait avec beaucoup d'énergie les bacilles α et β (voir tableau).

Le sérum normal du lapin à 1/10 laissait indifférents ces mêmes bacilles après 15 minutes de contact.

Les trois groupes d'observations *i*, *j*, *k*, prouvent l'identité des variétés α et β, en tant qu'espèce microbienne.

Somme toute, les sérums du cobaye n° 27 et du lapin n° 39 se sont comportés, vis-à-vis des cultures des bacilles α et β, absolument de la même manière que le sérum Louis, ce qui indique que le sang de ces différents organismes a dû être impressionné d'une seule et même manière, c'est-à-dire par un seul et même microbe.

En effet, la réaction d'agglutination est spécifique (*bien entendu dans les limites d'une dilution convenable*) et le sang d'un organisme atteint d'infection agglutine exclusivement le microbe de cette infection ;

l) C'est ce même microbe qui a déterminé la mort de la veuve X... (seconde autopsie), car la rate de cette personne inoculée à un lapin (n° 38) a conféré au sang de ce dernier, à l'égard des bacilles α et β, le même pouvoir agglutinant que celui du sérum Louis ou du sérum des animaux 39, 37 et 27, pour ces mêmes bacilles (voir tab. n°s 81, 82, 83);

m) Enfin nous avons établi une série d'expériences de contrôle avec le sérum d'animaux inoculés avec des macérés de tête pressée et de saucisses prises à Mons (lapins 45, 46, 47 et 48).

Le sérum de ces animaux essayé à la dilution 1/20 n'agglutinait, après 1/4 d'heure de contact, ni le bacille α ni le bacille β. Il fallait une dilution de 1/10 pour amener, au bout de ce temps, la formation de quelques rares centres agglutinatifs. A ce degré de concentration d'ailleurs, la séro-réaction n'est plus caractéristique, beaucoup de sérums normaux agglutinent différents microbes dans ces conditions. Quoi qu'il en soit, il ne pouvait y avoir de confusion possible entre le pouvoir agglutinatif du sang des animaux infectés par le bacille de Sirault et le sang des animaux qui n'avaient pas été impressionnés par ce microbe.

M. le Dr Van Ermengem, professeur de bactériologie à

l'Université de Gand, dont la compétence en fait d'intoxications alimentaires est universellement reconnue a bien voulu vérifier les résultats d'expériences énumérés dans la présente étude. Qu'il nous soit permis de lui en exprimer notre profonde gratitude et de le remercier des précieux conseils qu'il nous a donnés pour mener à bonne fin des recherches dont la pratique est encore peu connue dans les laboratoires de bactériologie.

CONCLUSIONS

Des faits et expériences relatés dans le présent mémoire il résulte :

1° Les nombreux cas de gastro-entérite suraiguë observés à Sirault du 20 au 27 août 1896 sont dus à l'ingestion de viande de porc ;

2° L'agent actif de cet empoisonnement est un microbe pathogène, capable de produire, chez les animaux auxquels on l'inocule, une infection mortelle. Souvent ces animaux présentent de l'entérite ;

3° Ce microbe est identique, par ses caractères de culture et son action sur les animaux, au *bacille de Moorseele*, reconnu par Van Ermengem comme étant l'agent pathogène de l'intoxication carnée survenue en cette commune en 1893.

C'est aussi la même bactérie que celle isolée par Gaffky et Paak en 1890 dans les cas de botulisme observés à Röhsdorf. Les symptômes observés dans ces deux épidémies sont identiques à ceux observés à Sirault ;

4° Ce microbe a été isolé, par nous, de la tête pressée et de la saucisse fournies par le porc suspect ;

5° Le séro-diagnostic établi au moyen du sang d'un des malades, ainsi qu'avec le sang d'un animal infecté avec la rate d'une des victimes de l'intoxication (2e autopsie), nous permet d'affirmer que le bacille retiré de la tête pressée et de la saucisse est bien l'agent causal de l'intoxication carnée de Sirault.

Il ne nous appartient pas de montrer le parti que l'on peut tirer, dans ce domaine, de l'emploi du séro-diagnostic. Des essais faits en Angleterre et en Belgique permettent déjà d'espérer que la méthode de Grüber-Widal deviendra un moyen d'investigation des plus sûrs et des plus rapides dans le diagnostic des affections gastro-intestinales d'origine alimentaire.

Le rôle des ptomaïnes se restreint à mesure que les prétendus cas de « botulisme » sont reconnus comme étant de nature infectieuse; la séro-réaction contribuera largement à l'identification des agents de ces infections.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XIII

Fig. 1. — Cultures sur gélatine au 4e jour. Obj. 3, oc. 3. Leitz.

Fig. 2. — Culture jeune sur gélose. Coloration à la fuchsine. Imm. 1/12, oc. 3. Leitz. Gros. 800.

Fig. 3. — La même culture traitée par la méthode Van Ermengem pour la démonstration des cils. Même grossissement.

TABLEAU DES EXPÉRIENCES DE SÉRO-DIAGNOSTIC

N° d'ordre	DATE	NATURE DU SÉRUM	DILUTION	NATURE DU BACILLE ÉPROUVÉ	RÉSULTATS[1]	TEMPS ET OBSERVATIONS
1	22 oct.	Sérum Louis.	1/200	Cult. Rate 25 (bacille α).	+++	15 à 20 minutes.
2	—	—	—	— Rate 26 —	+++	—
3	—	—	—	— Rate 28 (bacille β).	+++	—
4	—	—	—	— Rate 29 —	+++	Est enc. aggl. à 1/400.
5	—	—	—	— Rate 30 —	+++	15 à 20 minutes.
6	24 oct.	—	1/60	— Rate 24 (bacille α).	++	—
7	—	—	—	— Cœur 24 —	++	—
8	—	—	—	— Rein 25 —	++	—
9	—	—	—	— Foie 25 —	+++	—
10	—	—	—	— Poumon 25 —	+++	Est enc. aggl. à 1/200.
11	—	—	—	— Péritoine 25 —	+++	15 à 20 minutes.
12	26 oct.	—	—	— Cœur 28 (bacille β).	++	—
13	—	—	—	— Foie 28 —	++	—
14	—	—	—	— Foie 29 —	+++	—
15	—	—	—	— Cœur 29 —	+++	—
16	—	—	—	— Selles 29 —	++	—
17	—	—	—	— Foie 30 —	++	—
18	—	—	—	— Cœur 30 —	0	Contaminée.
19	28 oct.	—	—	— Rate 31 —	++	Après quelques min.
20	—	—	—	— Poumon 31 —	++	—
21	—	—	—	— Cœur 31 —	0	Contaminée.
22	—	—	—	— Rate 43 —	++	5 minutes.
23	—	—	—	— Foie 43 —	++	15 —
24	—	—	—	— Cœur 43 —	++	15 —
25	—	—	—	— Rein 43 —	++	20 —
26	—	—	—	— Rate 44 —	++	20 —
27	—	—	—	— Cœur 44 —	++	20 —
28	—	—	—	— Moelle oss. 44 —	++	7 —
29	—	—	—	— Foie 44 —	++	20 —
30	—	—	—	— Rein 44 —	++	2 —
31	—	—	1/10	— Bacille d'Eberth.	+	Quelques minutes.
32	—	—	—	— Coli-bacille.	+	—
33	—	—	1/20	— Bacille d'Eberth.	0	Après 15 minutes.
34	—	—	—	— Coli-bacille.	0	—
35	—	—	1/60	Bac. de Sirault 1 Van Erm.	++	3 minutes.
36	—	—	1/60	Bac. de Sirault 2 Van Erm.	+++	Instantanément.
37	—	—	—	— — 3 —	++	5 minutes.
38	—	—	—	— — 4 —	++	25 —

1. Voir à la fin de la table l'explication des signes.

N° d'ordre	DATE	NATURE DU SÉRUM	DILUTION	NATURE DU BACILLE éprouvé	RÉSULTATS	TEMPS ET OBSERVATIONS
39	28 oct.	Sérum Louis.	1/60	Bac. d'Aertryck Van. Erm.	+++	5 minutes.
40	—	—	—	Culture. Rate infectée par bacille Sirault Van Erm.	+++	Instantanément.
41	29 oct.	Lapin 37 (bacille α).	1/30	Cult. Rate cobaye 26 (bac. α).	+++	—
42	—	—	1/60	— —	+++	Très rapide.
43	—	—	—	— Rate lapin 29 (bac. β).	+++	—
44	—	Sérum humain norm.	1/10	— — —	0	Après 1/4 d'heure.
45	—	Sérum rat n° 32.	—	— — —	0	—
46	2 nov.	— lapin 22	1/20	— — —	0	—
47	—	— lapin 23	—	— — —	0	—
48	—	— lapin 34	—	— — —	0	—
49	—	— lapin 35	—	— — —	0	—
50	—	— lapin 36	—	— — —	0	—
51	—	Cobaye 27 (bacille α).	1/60	Cult. Rate 29 (bacille β).	+++	Instantanément.
52	—	—	1/120	— — —	+++	—
53	—	—	1/180	— — —	+++	Très rapidement.
54	—	—	1/240	— — —	+++	Au bout de 5 min.
55	—	—	1/1000	— — —	0	— d'une 1/2 h
56	—	Sérum Louis.	1/60	Cult. Rate 40 (bacille α).	++	En 25 minutes.
57	—	—	—	— Rein 40 —	++	—
58	—	—	—	— Cœur 40 —	+++	En 25 m. presq. comp
59	—	—	—	— Foie 40 —	++	En 25 minutes.
60	—	—	—	— Rate 37 —	++	En 7 minutes.
61	—	—	—	— Foie 37 —	++	En 20 minutes.
62	—	—	—	— Rate 42 (bacille β).	++	En 5 minutes.
63	—	—	—	— Foie 42 —	++	En 20 minutes.
64	—	—	—	— Rein 42 —	++	En 20 minutes.
65	5 nov.	Sérum souris 41 (b. β).	1/20	— Rate 29 (bacille β).	++	Après 15 à 20 min.
66	—	—	1/50	— — —	+	Après 3/4 d'heure centres très rares
67	—	Sérum lapin 39 (b. α).	1/10	Bacille α.	+++	Instant. et complèt
68	—	—	1/20	Bacille α.	+++	Instantanée.
69	—	—	—	Bacille β.	+++	—
70	—	—	1/60	Bacille α.	+++	En 5 minutes.
71	—	—	—	Bacille β.	+++	—
72	—	—	1/100	Bacille α.	+	—
73	—	—	—	Bacille β.	+	—
74	—	—	1/120	Bacille α.	+	En 7 —
75	—	—	1/200	Bacille α.	+	En 15 —
76	—	—	1/240	Bacille α.	0	Après 25 minutes
77	—	—	1/10	Bacille β.	0	—
78	—	Sang lapin normal.	—	Bacille α.	0	Après 15 minutes

Nos D'ORDRE	DATE	NATURE DU SERUM	DILUTION	NATURE DU BACILLE ÉPROUVÉ	RÉSULTATS	TEMPS ET OBSERVATIONS
79	5 nov.	Sang lapin normal.	1/10	Bacille β.	0	Après 15 minutes.
80	—	Lapin 38 ; 2e autopsie.	—	Bacille α.	+++	Instantanément.
81	—	—	1/60	Bacille α.	+++	En 5 minutes.
82	—	—	—	Bacille β.	+++	Instantanément.
83	—	Lapin 46.	1/10	Bacille α.	0	Après 15 minutes.
84	—	—	—	Bacille β.	0	—
85	—	Lapin 48.	—	Bacille α.	++	En 5 minutes.
86	—	—	—	Bacille β.	++	7 —
87	—	—	1/20	Bacille α.	0	Après 15 minutes.
88	—	—	—	Bacille β.	±	Après 15 m. quelques rares amas formés de 5 ou 6 bacilles.
89	—	Lapin 47.	1/10	Bacille α.	+	Après 15 minutes.
90	—	—	—	Bacille β.	±	—
91	—	Lapin 45.	—	Bacille α.	+	—
92	—	—	—	Bacille β.	0	—
93	—	—	1/20	Bacille α.	0	—

+++ Signifie agglutination très intense composée d'amas compacts et volumineux.
++ — — nette composée d'amas de moyen volume.
+ — — discrète présentant des amas de petit volume.
± — — très faible présentant de très rares amas formés chacun de 5 ou 6 bacilles.
0 — pas d'agglutination.

TABLEAU DE

Nº D'ORDRE	DATE	OBJET	PROVENANCE
			I. — Aéro
1	27 août 1898.	Sang du cœur de la 1re autopsie.	Sirault.
2	—	— —	—
3	—	Contenu de l'intestin de la 1re autopsie.	—
4	—	— —	—
5	—	Tête pressée saisie chez G... L.	—
6	31 —	Intestin grêle de la 1re autopsie G...	—
7	—	Poumon —	—
8	—	Foie —	—
9	—	Sang du cœur —	—
10	—	Rate —	—
11	6 septemb.	Rate, 2e autopsie (Ve X.).	—
12	—	Moelle osseuse —	—
13	—	Sang —	—
14	—	Selles —	—
15	7 —	Saucisse	—
16	10 —	Jambon cuit (saisi chez D...).	—
17	—	Graisse (saisie chez V...).	—
18	—	Lard —	—
19	16 —	Tête pressée (avancée).	Mons.
20	—	Hure (fraîche).	—
21	—	Saucisse A.	—
22	—	Saucisson fumé.	—
23	21 —	Saucisse B.	—
24	—	— C.	—
25	—	— D.	—
26	—	— E.	—
27	28 —	Graisse de porc A.	—
28	—	— B.	—

CULTURES

MILIEU DE CULTURE	RÉSULTATS
bies.	
Eau-peptone. Agar (gélose).	Les cultures entreprises sur eau-peptone pour la réaction indol nitreuse (choléra) n'ont pas donné cette réaction.
Eau-peptone. Agar.	Les cultures en strie sur gélose (agar) n'étaient pas pures, c'est-à-dire contenaient des germes variés.
Gélatine simple et glucosée.	150 000 colonies par plaque formées de diplocoques et de staphylocoques. Les cultures sucrées ont une odeur aigrelette.
—	Bacterium coli commune surtout, pas d'autres microbes pathologiques apparents.
— — — —	Ces différents organes donnent des colonies d'espèces variées, ou le genre *proteus* prédomine. Ces colonies ne présentent pas de caractère pathogène.
—	Colonies extrêmement nombreuses, beaucoup de *proteus*.
—	Colonies rares, une colonie jaune orange arrondie. Sarcine?
—	Colonies variées, beaucoup de *proteus*.
—	Colonies variées.
—	Colonies nombreuses banales, sarcines. Les cultures glucosées ont l'odeur aigrelette de la tête pressée.
—	Peu de colonies, surtout 2 espèces : 1 jaune liquéfiante (coccus). l'autre à bords festonnés (diplocoques).
—	Colonies nombreuses jaunes et grises (coccus).
—	Colonies assez nombreuses, variées; colonies jaunes (diplocoques).
—	Quantité incalculable de germes, colonies blanches en clou et colonies jaunes rondes, odeur aigrelette des cultures sucrées.
—	Quelques rares colonies banales, de couleur jaune verdâtre.
—	Nombreuses colonies de *proteus vulgaris* et *mirabilis*. Les cultures glucosées ont une odeur aigrelette.
—	Colonies blanc jaunâtre, très rares.
—	Colonies extrêmement nombreuses, odeur de coli.
— — —	Colonies extrêmement nombreuses, surtout *proteus* (cultures sucrées, même résultat).
—	Colonies nombreuses blanches en clou.
—	Colonies nombreuses blanches en clou et jaunes (plus rares).

N° D'ORDRE	DATE	OBJET	PROVENANC
29	28 sept. 1898	Graisse de porc C.	Mons.
30	—	— D.	—
31	8 octobre.	— E.	—
32	—	Tête pressée (émulsion pour l'inoculation).	Sirault.
33	29 —	Saucisse — —	Mons.
34	—	Lard.	Sirault.

II. — An

1	27 août 1898.	Tête pressée saisie.	Sirault.
2	—	—	—
3	—	Hachis de bœuf ensem. avec la tête pressée.	—
4	31 —	Intestin grêle (1re autopsie).	—
5	—	Poumon —	—
6	—	Foie —	—
7	—	Rate —	—
8	—	Sang du cœur —	—
9	—	Intestin grêle —	—
10	—	Poumon —	—
11	—	Foie —	—
12	—	Rate —	—
13	—	Sang du cœur —	—
14	6 septemb.	Rate (2e autopsie).	—
15	—	Sang du cœur —	—
16	—	Moelle osseuse —	—
17	—	Selles —	—

MILIEU DE CULTURE	RÉSULTATS
Gél. simple et glucosée.	Stérile.
—	Colonies nombreuses en clous et grisâtres.
—	Mêmes colonies que graisse B, mais moins nombreuses.
6 plaques gélatine ordinaire.	Immense quantité de colonies liquéfiantes.
Gélatine ordinaire et sucrée.	Immense quantité de colonies liquéfiantes : *proteus vulgaris* et *bacterium coli* (moins nombreuses).
—	Colonies banales variées.

robies.

Gél., cul. dans l'hydrogène.	Petits bacilles mobiles et quelques rares diplocoques.
Hachis de viande de bœuf:1 k.	
En bouillon, dans le vide.	
Bouillon, dans le vide.	Petits bacilles mobiles. Ces cultures ont une forte odeur de putréfaction. Ces microbes ne sont pas les bacilles pathogènes de Sirault.
—	
—	
—	
—	
Gélose glucosée.	Ces cultures donnent surtout des bacilles de putréfaction.
—	
—	
—	
—	
Bouillon dans le vide.	Petits bacilles mobiles. Toutes ces cultures ont une odeur de putréfaction.
—	
—	
—	

TABLEAU DES RECHERCHES EXPÉRIMENTA

N° d'ordre	DATE	ESPÈCES	POIDS	OBJET DE L'INOCULATION	GENRE D'EXPÉRIENC
1	31 août.	Souris grise.	—	Tête pressée de Sirault.	Ingestion.
2	—	—	—		
3	—	—	—		
1a	—	Chien.	—	Hachis de bœuf (1 kil.) ensem. avec un fragm. de la tête pressée de Sirault et laissé 2 jours à l'étuve.	Ingestion.
2a	—	—	—		
3a	—	—	—		
4	13 septemb.	Cobaye.	700 gr.	Bouill. de cult. de la col. jaune, tête press. de Sirault (staphylocoque).	Ingestion.
5	—	Rat blanc.	35 gr.		Les 2 rats so au rég. de terre arr. d
6	—	—	—		
7	—	Lapins.	jeune		
8	21 septemb.	Cobaye.	adulte	Bouill. de cult. de la colonie grise de Sirault, tête pressée de Sirault (diplocoque).	1 cm. cube jection hyp mique.
9	—	Lapins.	jeune		
10	—	Cobaye.	—		
11	2 octobre.	Lapins.	jeune	Staphyl. tête pressée de Sirault.	Injection int neuse 1 cm culture sur lon.
12	—	—	—		
13	—	—	—	Diplocoq. tête pressée de Sirault.	
14	—	—	—		
15	—	—	—	Staphylocoque de graisse de Sirault colonies jaunes.	1 cm. cube intraveine
16	—	—	—		
17	—	—	—	Strept., émuls. de culture sur agar.	Gr. de Sirault inj. intrave
18	—	—	—	Diploc. de la tête press. de Sirault.	1 cc. cult. dans la v.
19	—	—	—		
20	4 octobre.	Cobaye.	—	Macéré de lards de Sirault.	Injection hy miq. de 1
21	—	—	—		
22	—	Lapin.	860 gr.	Macéré de lards de Sirault.	
23	—	—	780 gr.		
24	7 octobre.	Lapin.	650 gr.	Macéré de saucisse de Sirault.	1 cm. cube jection s peau.

PAR INOCULATIONS AUX ANIMAUX

RÉSULTATS	OBSERVATIONS
Meurt après 3 jours. Meurt après 2 jours. Résiste. Les animaux deviennent malades, présentent une diarrhée noire, gluante, fétide, mais cependant ils guérissent.	
Tous ces animaux ont supporté l'ingestion ou l'inoculation sans présenter aucun trouble extérieur.	
Le 2 novembre, les lapins 22 et 23 sont sacrifiés, en plein état de santé. L'autopsie ne révèle rien de particulier, les organes sont sains excepté le foie, qui est atteint de coccidiose. Du sang est recueilli pour le séro-diagnostic, qui est négatif. Les cultures de la rate restent stériles.	
10 octobre, le lapin 24 est mort ; à l'autopsie : cœur droit dilaté modérément, estomac plein de matières alimentaires non digérées, gros intestin rempli de selles diarrhéiques vertes, intestin grêle rempli de selles mucobilieuses, rein et foie d'apparence normale. Rate légèrement dilatée. Le frottis de rate donne le bacille de Sirault. Les cultures de la rate, du foie, du cœur, donnent de nombreuses colonies du même bacille (var. α).	Dorénavant, nous appellerons bacille α celui retiré des viscères des animaux inoculés avec la saucisse, et bacille β le microbe retiré des viscères des animaux inoculés avec la tête pressée de Sirault.

N° D'ORDRE	DATE	ESPÈCES	POIDS	OBJET	GENRE D'EXPÉRIENCE
25	7 octobre.	Lapin.	500 gr.	Macéré de saucisse de Sirault.	1 cm. cube en injection sous la peau.
26	—	Cobaye.	—	—	—
27	—	—	—	—	—
28	8 octobre.	Lapin.	800 gr.	Macéré de tête pr. de Sirault.	—
29	—	—	—	—	—
30	—	Cobaye.	150 gr.	—	—

RÉSULTATS	OBSERVATIONS
Le 13 octobre, le lapin 25 est mort après avoir présenté une hémorrhagie nasale. L'animal a fortement maigri. A l'autopsie : liquide citrin dans le péritoine et le péricarde, pas d'œdème sous-cutané, cœur dilaté, poumon rose pâle, présentant par places des ecchymoses sous-pleurales, se prolongeant dans le parenchyme pulmonaire sous forme d'infarctus hémorrhagiques, foie volumineux, plutôt pâle, surface lisse. Pas de réaction amyloïde. L'estomac dilaté par des matières alimentaires en partie digérées présente des tuniques pâles, amincies, friables. Le gros intestin contient en abondance un liquide épais, bilieux, diarrhéique. L'intestin grêle contient seulement un liquide muco-bilieux, jaune, verdâtre, ses tissus sont pâles et friables. Stase veineuse très prononcée du système porte. La rate est fortement dilatée, couleur lie de vin foncé, follicules très apparents. Reins augmentés de volume, la substance corticale a sa coloration normale, mais la substance médullaire, fortement hyperémiée, tranche nettement, par sa coloration brun foncé, sur le reste de l'organe. La vessie est fortement distendue. L'urine très albumineuse contient des cylindres granulo-graisseux et des cellules du rein et des voies urinaires. Rien au cerveau ni aux méninges. La moelle des os est brune, diffluente. Des frottis faits avec la rate, le foie, le rein, la moelle des os, l'urine, laissent voir de petits bacilles avec zone centrale moins colorée, se présentant quelquefois en diplobacilles et entourés souvent d'une zone claire. Des coupes faites dans le rein montrent des amas de ces bacilles dans les glomérules et les canalicules de la substance médullaire. Les coupes de la rate et des infarctus pulmonaires montrent également les amas de bacilles. Les cultures sur plaques donnent à l'état de pureté pour la rate, le foie, le rein, le poumon, de nombreuses colonies du bacille de Sirault. Le cobaye 26 meurt le 10 octobre. Poumon vermillon clair, avec ecchymoses sous-pleurales correspondant à des infarctus hémorrhagiques du parenchyme, foie volumineux, brun foncé. La rate hypertrophiée présente de petites granulations sous la capsule. Le gros intestin est rempli de matières vertes, diarrhéiques. Les frottis de foie et rate montrent des bacilles. Les cultures de la rate, du cœur, du rein, donnent le bacille de Sirault (α). Le cobaye 27 résiste après avoir été malade. Le 2 novembre il est sacrifié. Les organes internes sont sains. Les coupes de la rate ne présentent pas de bacilles. Les cultures de cet organe restent stériles. Le sérum sanguin de cet animal agglutine fortement les bacilles α et β. Le lendemain 9 octobre, le lapin 28 est sacrifié dans l'agonie. A l'autopsie, il présente les mêmes résultats que le lapin 24. Les cultures de la rate donnent le bacille β. Les coupes de la rate traitées par la fuchsine phéniquée laissent voir de ces bacilles. Le lapin 29 est mort le 10 octobre. Poumon exsangue. Cœur dilaté, rate et reins d'aspect normal, estomac plein de substances alimentaires. Le mésentère est fortement vascularisé. L'intestin contient des matières diarrhéiques verdâtres. Les frottis du cœur, du foie, de la rate, montrent par la coloration à la thionine phéniquée des bacilles spécifiques. Les cultures de ces organes donnent à l'état de pureté le bacille de Sirault (β). Les cultures et selles donnent ce même bacille à côté du *bacterium coli*. Le 10 octobre, le cobaye 30 meurt également. Poumon exsangue, rose vermillon, cœur dilaté, rein et intestin d'apparence normale. Les frottis de rate montrent de petits bacilles. Les cultures du foie, du cœur, de la rate, donnent le bacille de Sirault (var. β).	

N° D'ORDRE	DATE	ESPÈCES	POIDS	OBJET	GENRE D'EXPÉRIENCE
31	8 octobre.	Cobaye.	250 gr.	Macéré de tête pressée de Sirault.	1 cm. cube en injection sous la peau.
32	—	Rat blanc.	—	—	—
33	—	—	—	—	—
34	16 octobre.	Lapin.	1210 gr.	Graisse fondue de Sirault.	—
35	—	—	1290 gr.		
36	—	—	680 gr.		
37	16 octobre.	Lapin.	750 gr.	Émuls. faite avec la moitié de la rate du cobaye 26 (bacille α).	1 cm. cube sous la peau.
38	—	Lapin.	—	Émuls. d'un fragment de rate provenant de la 2e autop. de Sirault.	—
39	24 octobre.	Lapin.	1600 gr.	Émuls. faite avec la rate du lapin 24 (bacille α).	—
40	—	Lapin.	900 gr.	Émuls. de la cult. de la rate du cobaye 26 (bac. α).	1/2 cm. cube sous la peau.

RÉSULTATS	OBSERVATIONS
Le cobaye 31 est mort le 15 octobre. Cœur distendu, plutôt pâle, poumon affaissé, vermillon clair, présentant des infarctus hémorrhagiques se révélant à la surface par des ecchymoses sous-pleurales. Rate fortement hypertrophiée, brun sale foncé, présente à la surface un très grand nombre de petites granulations grisâtres, arrondie, tissu très friable. Foie plutôt augmenté de volume, faible consistance; les reins paraissent normaux ainsi que l'estomac et l'intestin. Le cerveau est exsangue, pâle; la moelle des os est brune lie de vin, diffluente. Sur coupes colorées par la thionine phéniquée, on rencontre dans la rate des groupes de bacilles. Les cultures de la rate et des reins donnent le bacille de Sirault (var. β) en petite quantité. Les cultures de la moelle osseuse, au contraire, donnent beaucoup de ces colonies.	
Les 2 animaux se montrent réfractaires à l'inoculation. Le sang du n° 32 n'agglutinait pas le bacille de Sirault.	
Les animaux résistent à l'inoculation, sans présenter de troubles apparents. Le 2 novembre, ils sont sacrifiés en état de bonne santé. Les organes internes sont sains, excepté le foie, qui présente de la coccidiose. Le sang de ces animaux n'agglutinait pas le bacille de Sirault.	Des cultures faites sur plaques avec la graisse fondue au moment de l'inoculation ont démontré que la température de fusion ne stérilisait nullement ce milieu.
Le lapin 37 meurt le 28, 12 jours après l'inoculation. A l'autopsie : cœur dilaté, poumon exsangue, vermillon pâle. Dans le péricarde, liquide séreux et traînées fibreuses. La rate n'est pas augmentée de volume, mais sa couleur est plus foncée. Le foie présente de la coccidiose. Des préparations en frottis de la rate montrent, après coloration par la thionine phéniquée, des bacilles peu nombreux, entourés d'une zone claire. Les reins ont leur couleur et consistance normales. L'estomac est vide. L'intestin ne présente rien de particulier. Les cultures de la rate, du foie et du rein, donnent le bacille de Sirault (var. α). Le 19 novembre, l'animal est sacrifié, alors qu'il présentait toutes les apparences de la santé. La section ne révèle rien de particulier aux organes internes. Les cultures de la rate et de la moelle osseuse restent stériles. Le sérum de cet animal agglutine fortement les bacilles α et β. (Voir le tableau des agglutinations.) Le 2 novembre, le lapin 39 est extrêmement maigre. Cependant il a [illegible] et l'appétit commence à revenir. Il porte au point d'injection une plaque nécrotique de la largeur d'un franc, d'où sort un pus sanieux. Cet abcès est entouré d'une induration considérable en forme de selle, s'étendant à droite et à gauche de la ligne médiane et se prolongeant jusqu'à la partie inférieure des régions latérales. Le sang de cet animal est très agglutinatif pour les bacilles α et β.	
Le lapin 40 est mort le 29 décembre. Il a fortement maigri. A l'autopsie : cœur dilaté, poumon exsangue, estomac à moitié rempli d'un liquide épais, jaunâtre. Intestin grêle, ne présente rien de spécial. Rate légèrement hypertrophiée, couleur lie de vin. Reins congestionnés bruns, foie brun, hypertrophié, friable. Cet organe présente de la coccidiose. Les frottis de la rate, le foie, le rein, montrent, après coloration, de petits bacilles. Les cultures du foie, de la rate, du rein, du cœur, sont restées fertiles et donnent le bacille de Sirault.	Lapin 40 a reçu environ le 1/4 de la culture.

N° D'ORDRE	DATE	ESPÈCES	POIDS	OBJET	GENRE D'EXPÉRIENCE
41	24 octobre.	Souris grise.	900 gr.	Une goutte de la même émulsion.	Injection hypode[rmique].
42	—	Cobaye.	560 gr.	Émuls. de la cult. de la rate du lapin 28 (bac. β).	1/2 cm. cube in[ject]. hypoderm[ique]
43	—	Lapin.	880 gr.	Émuls. de la cult. de la rate 29 sur agar (bac. β).	1/2 cm. cube in[ject]. hypoderm[ique]
44	24 octobre.	Lapin.	480 gr.	Émuls. de la cult. sur agar de la rate du cobaye 30 (bac. β).	1/4 cm. cube in[ject]. hypoderm[ique]
45	29 octobre.	Lapin.	1400 gr.	Émulsion de tête pressée de Mons.	1 cm. cube en in[ject]. sous la pe[au]
46	—	—	1180 gr.		
47	—	Lapin.	880 gr.	Émuls. de saucisse de Mons.	—
48	—	—	1200 gr.		

RÉSULTATS	OBSERVATIONS
Cette souris résiste à l'inoculation. Son sérum agglutine faiblement. A 1/50, après 3/4 d'heure, il se forme avec le bacille de Sirault quelques centres agglutinatifs. Il semble que ce soit là la limite du pouvoir agglutinant de ce sérum.	
Cet animal meurt le 30, après avoir fortement maigri. A l'autopsie : cœur dilaté fortement, péricardite fibrino-purulente. Poumons engorgés, estomac vide. Intestin en apparence normal, mésentère fortement injecté. Foie volumineux, brun foncé, à surface granuleuse, les acini se détachent nettement, reins hypérémiés, mais de volume normal cependant. La rate est énorme : 42 — 25 — 10 (millim.), mais ne présente pas à l'œil nu de tubercule, la pulpe splénique est brun foncé, lie de vin, assez ferme cependant. Des coupes de la rate montrent des bacilles semblables à ceux déjà décrits. Les frottis de la rate, du foie, du rein, laissent voir ces mêmes microbes. Enfin les cultures des mêmes organes donnent le bacille de Sirault.	Le cobaye présentait une adénite tuberculeuse de l'aine. Cependant l'hypertrophie de la rate n'est pas due à cette affection, car celle-ci était bien localisée et la rate ne contenait pas de bacilles tuberculeux.
Ce lapin est mort le 25. Poumons exsangues, cœur dilaté, mésentère hyperémié. Foie volumineux, foncé, rate et rein d'apparence normale, contenu intestinal légèrement diarrhéique. Les frottis du cœur, de la rate, du rein, du foie, montrent des bacilles. Les cultures de ces mêmes organes sont fertiles et donnent le bacille de Sirault.	
Cet animal est mort le 27. Le cœur et le poumon présentant les mêmes symptômes que dans les cas précédents. Le foie et la rate ne présentent rien de spécial. L'estomac est plein de matières alimentaires non digérées. L'intestin paraît normal. Les frottis du cœur, de la rate, la moelle des os, du rein, présentent de petits bacilles semblables à ceux déjà décrits, se colorant inégalement, réunis quelquefois par deux et entourés d'une zone claire. Toutes les cultures de ces organes sont fertiles et donnent le bacille de Sirault.	
Ces animaux résistent parfaitement à l'inoculation. Le 19 novembre, ils sont sacrifiés en pleine santé. Le sang recueilli par le séro-diagnostic n'agglutinait pas, à 1/20, le bacille de Sirault après 1/4 d'heure de contact,	

II

ACTION DES MICROBES

SUR

LE DÉVELOPPEMENT DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

Par MM. **F. RAMOND** et **P. RAVAUT**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR CHANTEMESSE)

Le bacille de la tuberculose s'associe fréquemment au niveau des cavernes pulmonaires à une foule de microbes qui, au dire de Koch (1884), joueraient un certain rôle dans la destruction du tissu pulmonaire. Depuis, les travaux de Grancher et Hutinel, Babes, Czaplewski, Cornet, Marfan, Pétruschky, etc., semblent confirmer les conclusions de Koch. Les microbes le plus souvent rencontrés par ces divers auteurs étaient de vulgaires saprophytes, ou bien des bactéries dépourvues de toute virulence, le streptocoque excepté; c'est ainsi que l'on a rencontré dans le produit d'expectoration issu des cavernes pulmonaires les staphylocoques blancs, citrins et plus rarement dorés, le bacille pyocyanique, le tétragène, des levures, des sarcines, certains spirilles ou leptothrix.

Pour quelques savants cependant, ces divers microbes auraient une influence favorable sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire vers la guérison. Aussi a-t-on essayé d'entraver le développement de la phtisie pulmonaire en favorisant au lieu attaqué la pullulation des microbes inoffensifs. Mais les résultats publiés sont des plus incertains[1].

1. Voir Macé, *Traité de bact.*, 1897, p. 527.

Telles sont les deux conceptions, diamétralement opposées, on le voit. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'étudier expérimentalement ce rôle des microbes, surtout saprophytes, sur l'évolution du bacille tuberculeux, non seulement en milieu de culture, mais aussi dans l'organisme vivant.

Nous avons expérimenté avec le bacillus subtilis, les staphylocoques blanc et citrin, le tétragène, le bacterium termo, tous microbes dépourvus de virulence dans le cas actuel. Dans ces conditions, si l'on ensemence simultanément un de ces microbes et le bacille de Koch dans un milieu glycériné, le développement du saprophyte est rapide; le fragment de voile de bacilles de Koch ensemencé ne végète point et ne tarde pas à tomber au fond du vase, où il persiste indéfiniment sans subir le moindre accroissement. La virulence de ces bacilles tuberculeux n'est cependant pas détruite, comme le prouvent des inoculations faites à des cobayes, à des intervalles plus ou moins espacés.

Le résultat est le même si l'on ajoute à une culture de bacilles de Koch en plein développement une goutte de culture d'un des microbes précédemment cités. La végétation du bacille de la tuberculose s'arrête, et souvent même, si l'on opère en milieu liquide, le voile déjà formé quitte la surface du bouillon pour gagner la profondeur.

Les toxines ou plutôt les produits de sécrétion de ces divers microbes jouissent des mêmes propriétés, quoique à un moindre degré, il est vrai. Quelques centimètres cubes du filtrat d'une culture en bouillon de staphylocoque blanc, par exemple, ajoutés à 200 cm. cubes de bouillon glycériné retardent de beaucoup le développement du bacille de Koch. Si la quantité de toxine incorporée au milieu de culture est par trop considérable la végétation du bacille tuberculeux est nulle ou insignifiante[1].

De ces expériences multiples, il résulte donc que les bactéries que l'on rencontre à la surface des cavernes pulmo-

1. Il est à remarquer que l'odeur caractéristique des cultures de bacilles de Koch disparaissait rapidement en présence du développement des bactéries déjà signalées ou bieu se modifiait en une odeur butyrique extrêmement désagréable.

naires s'opposent au développement du bacille de Koch en milieu de culture normal. Mais les résultats sont différents si l'on opère sur l'animal. Nous avons pratiqué à une série de douze cobayes adultes des inoculations soit sous-cutanées soit intra-péritonéales de cultures de bacilles tuberculeux et des divers saprophytes déjà énumérés. Puis pendant deux septénaires, nous avons fait tous les 2 à 3 jours, des injections de 1 à 3 cm. cubes de culture en bouillon de ces saprophytes dans les régions ayant déjà reçu le bacille tuberculeux.

Comparativement, un même nombre de cobayes reçut en une fois, et à l'exclusion de toute autre culture, soit sous la peau, soit dans le péritoine, une quantité identique de bacilles de Koch, tirés des mêmes cultures, que les cobayes précédents.

A partir du deuxième mois qui suivit cette expérience, 2 cobayes ayant subi l'inoculation simultanée de bacilles tuberculeux et de microbes vulgaires, succombèrent spontanément. Tous leurs viscères renfermaient des quantités considérables de tubercules, appréciables à l'œil nu. Les autres cobayes furent alors sacrifiés. Les animaux mis en expérience présentaient tous des lésions de tuberculose très avancée; l'infiltration bacillaire était généralisée à tout l'organisme. En revanche il n'existait aucune trace d'inflammation banale due à un des microbes injectés concurremment avec le bacille de Koch.

Les lésions rencontrées à l'autopsie des cobayes de contrôle étaient infiniment moins prononcées. Le plus souvent même, en raison de la faible virulence du bacille de Koch employé, on n'observait aucune infiltration diffuse; le foie était sain, la rate peu hypertrophiée, les ganglions d'aspect normal, les poumons à peine tuberculisés. Parfois l'infection se réduisait à une inflammation locale, à une suppuration limitée d'un ganglion, et le reste de l'économie n'offrait aucune réaction inflammatoire caractéristique.

Tels sont les résultats de nos recherches; s'ils sont en apparente contradiction, cela provient sans nul doute de la différence des circonstances qui ont accompagné leur pro-

duction. Dans un cas en effet les microbes et le bacille de Koch végètent dans un milieu de culture inerte, incapable d'opposer la moindre résistance; dans le second cas au contraire le développement s'effectue dans l'organisme doué de propriétés de défense plus ou moins intenses. Au sein d'un milieu de culture, les microbes vulgaires absorbent rapidement les principes nutritifs et l'oxygène, mis à leur disposition, et sécrètent des substances toxiques, que l'expérimentation nous a démontré être défavorables à la pullulation du bacille de Koch, aussi celui-ci, gêné dans son développement par les poisons bactériens, n'ayant plus à sa disposition des matériaux nutritifs suffisants, cesse-t-il de végéter, sans pour cela perdre sa vitalité.

Dans l'organisme au contraire, le bacille de Koch dispose d'aliments et d'oxygène sans cesse renouvelés, les produits de sécrétion des microbes associés sont éliminés par l'expectoration ou neutralisés. Le seul obstacle au développement du bacille tuberculeux provient de la mise en œuvre de la phagocytose; mais celle-ci, entravée précisément par les microbes associés qui épuisent une grande partie de son activité, n'oppose qu'une faible résistance au bacille de Koch et à ses toxines puissantes. De sorte que la tuberculose se développe plus rapidement.

D'ailleurs il est facile de trouver des exemples analogues en pathologie : le bacille du tétanos ne produit le tétanos hypertoxique et mortel qu'en présence de bactéries banales; le bacille d'Eberth récupère une virulence considérable s'il est inoculé concurremment avec des bacilles morts ou inoffensifs (Chantemesse, Sanarelli).

Il nous semble donc rationnel de croire que les associations bactériennes favorisent le développement du bacille de Koch dans l'organisme.

III

ÉTUDES SUR LES LÉSIONS PRODUITES

PAR

LA LIGATURE EXPÉRIMENTALE DES VAISSEAUX DE LA RATE

PAR MM.

G. CARRIÈRE et **J. VANVERTS**

Agrégé des Facultés de médecine, Chef du Laboratoire des cliniques à l'Université de Lille.

Ancien interne lauréat des hôpitaux de Paris.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DES CLINIQUES DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE)

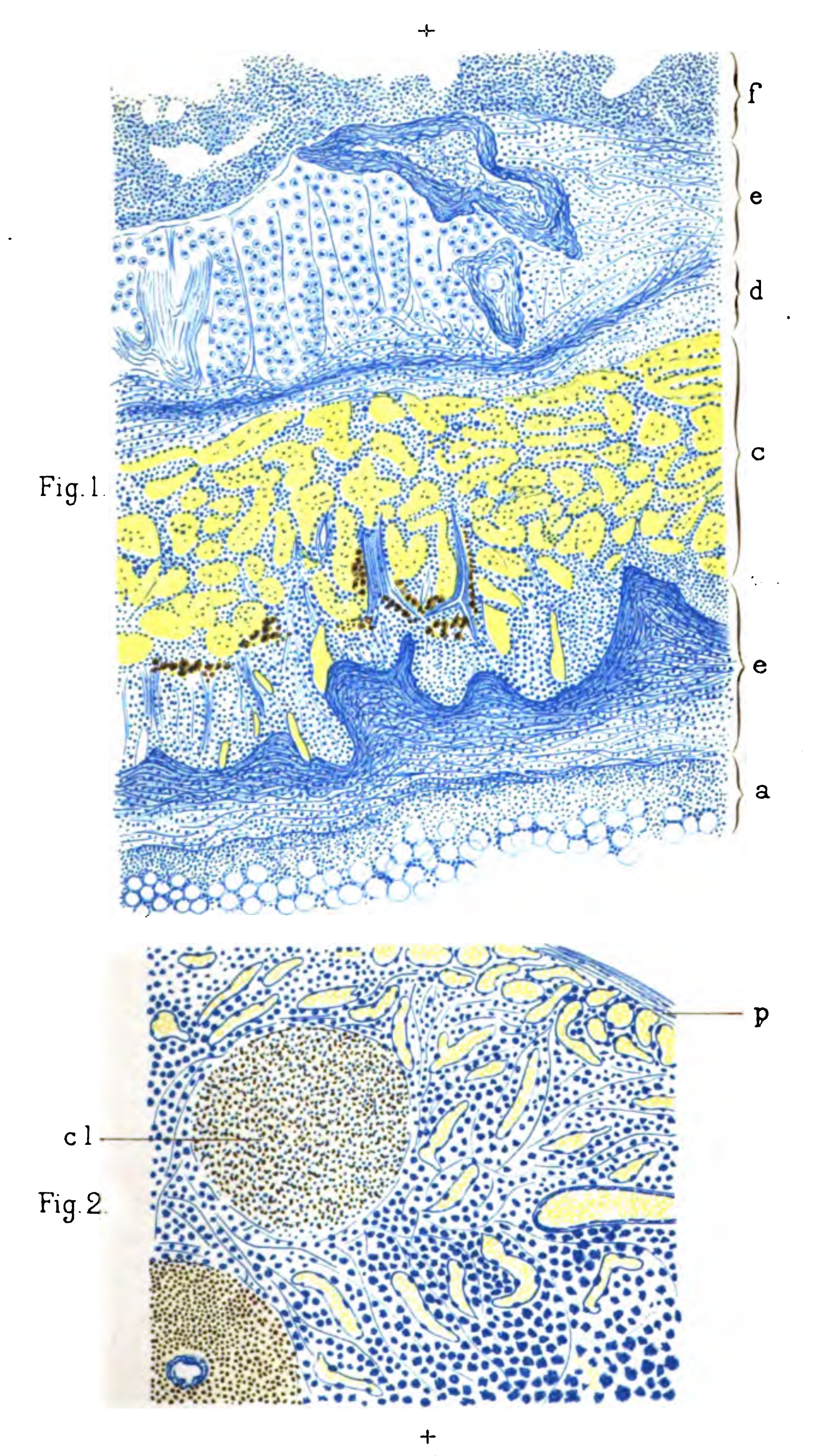
(PLANCHE XIV.)

Les expérimentateurs ont depuis longtemps lié les vaisseaux spléniques chez l'animal, à l'exemple de Malpighi qui est considéré comme ayant pratiqué le premier cette intervention[1]. Mais ils semblent n'avoir eu pour but que de supprimer ainsi les fonctions de la rate et ils ne s'occupèrent pas des modifications qui se produisaient au niveau de l'organe ischémié.

Le seul document relatif à cette question consiste dans la courte note suivante, qui termine une remarque faite au Congrès de chirurgie de 1897 par M. Jonnesco, à l'occasion d'une communication de M. Hartmann sur la splénectomie dans les kystes hydatiques de la rate :

« J'ai essayé enfin, pour les rates trop adhérentes pour être extirpables, l'atrophie de l'organe par la ligature de ses vaisseaux. Mes expériences sur les chiens m'ont prouvé que la ligature en masse du pédicule splénique était grave; elle amène le sphacèle rapide de l'organe et des accidents septi-

1. MALPIGHI, De liene (*Opera omnia*, 1669, t. II, p. 114).



Nicolet lith. Masson & Cie Editeurs. Impies Lemercier, Paris.

cémiques mortels; la ligature partielle de l'artère principale et de quelques veines seulement m'a donné, au contraire, de bons résultats, car j'ai obtenu de cette façon l'atrophie de la rate, qui a été réduite en un mois au quart de son volume, et cela sans aucun trouble appréciable[1]. »

On verra que les résultats de nos expériences confirment en partie ceux annoncés par M. Jonnesco.

I. — EXPÉRIENCES

SÉRIE I. — *Ligature du pédicule vasculaire en masse.*

EXPÉRIENCE I. — Le 19 juillet 1898 on laparotomise le chien n° 2 (il avait mangé le matin) et, une fois la rate mise à découvert, on cautérise un point de sa surface, on ponctionne avec une pipette et on ensemence sur bouillon le suc sanglant que l'on obtient ainsi; on lie aussitôt le pédicule splénique avec deux fils de soie entre-croisés. La rate est alors réduite dans l'abdomen et l'on fait deux plans de suture au catgut sur la paroi, un plan de suture à la soie pour la peau. Après lavage au sublimé de la région, on applique un pansement à l'ouate stérilisée recouvert de collodion, d'une couche d'ouate et d'une bande.

Le 23 juillet, le pansement tombe. Il y a une légère désunion superficielle, mais sans suppuration notable. L'animal est du reste très gai. Il se rétablit promptement et il était fort bien portant lorsqu'on fut obligé de le sacrifier[2].

Le 13 août, après ouverture de l'abdomen, on ne trouve en fait de rate qu'un corps dur, très adhérent à la paroi, à l'épiploon et à l'intestin, du volume d'une noix et qui se désagrège facilement à la moindre traction.

Résultats des ensemencements. — Le suc, retiré et ensemencé avant ligature du pédicule de la rate, a donné des cultures de *staphylocoque blanc*. Au moment de retirer ce qui reste de la rate, le 13 août, on pratique une nouvelle ponction et de nouveaux ensemencements; on a obtenu alors des cultures de *staphylocoque blanc* et d'un *coli bacille* de type normal.

Examen histologique. — La capsule de la rate est épaissie, infiltrée de cellules embryonnaires et renferme nombre de vaisseaux de néoformation.

La capsule est souvent adhérente à la gangue cellulo-adipeuse qui

1. TH. JONNESCO, A propos de la splénectomie dans les kystes hydatiques de la rate (*C. R. du XI° Congrès français de chir.*, Paris, 1897, p. 501).

2. La nécessité où nous nous sommes trouvés de sacrifier nos chiens à un certain moment tient simplement à des conditions spéciales d'installation qui ne nous permirent pas de les conserver plus longtemps.

l'enveloppe et qui, elle aussi, est infiltrée de leucocytes mononucléaires formant des traînées irrégulières.

De la capsule partent des travées fibreuses assez épaisses qui pénètrent dans la profondeur du parenchyme splénique.

Le réticulum lymphoïde ne semble pas modifié; on note cependant qu'un grand nombre de ses mailles sont vides et, en ces points on ne trouve, en fait d'éléments cellulaires, que les cellules des points nodaux qui semblent saines.

Les corpuscules de Malpighi ne se voient plus; il y a désorientation absolue de la topographie du tissu splénique.

Les éléments cellulaires contenus dans les mailles du réticulum lymphoïde sont altérés. Ce qui domine, ce sont les gros leucocytes polynucléaires; mais leurs noyaux sont fragmentés, quelquefois véritablement réduits à l'état de poussière chromatique. D'une façon générale, du reste, les noyaux prennent mal les réactifs colorants, même les plus énergiques (thionine); et, quand ils sont colorés, ils sont imprégnés en masse et l'on ne trouve plus le réticulum chromatique.

Le protoplasma de ces éléments prend lui-même le colorant d'une façon diffuse. Ce protoplasma est, du reste, neutrophile.

A côté des leucocytes polynucléaires, ce qui domine ce sont les leucocytes à un seul noyau volumineux, à protoplasma peu abondant. Ici on note encore les mêmes modifications réactionnelles du noyau et du protoplasma. Le nombre des éosinophiles n'est point au-dessus de la moyenne. On trouve aussi, en plus grand nombre qu'à l'état normal, de grands leucocytes à noyau faiblement coloré, chargé de poussière pigmentaire ocre ou jaune d'or. Mais on trouve surtout cette poussière jaune d'or conglomérée en blocs plus ou moins volumineux, plus ou moins irréguliers.

Les vaisseaux présentent des modifications structurales nombreuses. Leur endothélium est tuméfié; les cellules qui le composent sont boursouflées, leur noyau pâle, leur contour mal limité. Parfois elles desquament et tombent dans la lumière des vaisseaux où on les retrouve.

On trouve sur les coupes des colonies isolées de *staphylocoque* et de *coli bacille*.

En résumé : *Dégénérescence des éléments cellulaires constitutifs du parenchyme splénique, sans altération de la trame, sans suppuration.*

Exp. II. — Le 20 juillet 1898, on laparotomise le chien n° 4 à jeun (il y avait néanmoins encore quelques aliments dans l'estomac).

Après avoir découvert la rate et cautérisé un point de sa surface, on ponctionne en ce point à l'aide d'une pipette et l'on aspire quelques gouttes d'un suc sanglant, qui est immédiatement ensemencé sur bouillon. On lie ensuite le pédicule de la rate avec deux soies entre-croisées.

La paroi est réunie par deux plans de sutures au catgut; la peau est suturée à la soie. Pansement à l'ouate stérilisée recouverte de collodion, etc.

La réunion s'est faite par première intention et l'état du chien a été des plus satisfaisants jusqu'au jour où on l'a sacrifié.

Le 16 août, après ouverture de l'abdomen, on constate que la rate est intimement liée à l'épiploon. Elle a conservé sa forme normale. Sa coloration est bleu noirâtre. Elle mesure 3 cm. 1/2 de longueur, alors que le jour de la ligature elle mesurait 12 cm. 1/2.

Sur la coupe. on constate que la rate est noyée au milieu des tissus cellulo-graisseux ambiants; elle a, elle-même, une teinte jaunâtre, comme un parenchyme atteint de dégénérescence graisseuse.

Résultats des ensemencements. — Les ensemencements pratiqués avant la ligature ont donné des cultures pures d'un *coli bacille* ne faisant point d'indol et dépourvu de virulence.

Ceux qui ont été faits avant l'ablation de la rate ont également donné des cultures pures de *coli bacille* présentant les mêmes caractères.

Étude histologique. — Sur les coupes histologiques, on constate que la capsule n'est pas épaissie. Elle est intiment unie au tissu cellulo-graisseux avoisinant. Elle présente une infiltration embryonnaire très marquée. Ces éléments embryonnaires, dont un grand nombre présente les réactions des plasmazellen, semblent venir des tissus environnants, dont ils dissocient les mailles comme ils dissocient celles de la capsule; on y trouve aussi de nombreux leucocytes mononucléaires.

Cette capsule ne montre pas de néoformations vasculaires très nettes.

Ce qui frappe au premier abord, c'est que le parenchyme présente des îlots cellulaires bien colorés et d'autres, au contraire, dans lesquels les noyaux ne se voient presque plus. Nous verrons tout à l'heure comment sont constituées ces diverses parties.

La trame lymphoïde ne présente rien d'anormal, elle est seulement légèrement épaissie par place; il y a eu, en effet, néoformation conjonctive en quelques points.

Les corpuscules de Malpighi ne se reconnaissent plus.

Dans les parties bien colorées, on trouve un réticulum fibrillaire très délicat, tapissé par des cellules plates et renfermant des éléments cellulaires gonflés, dégénérés. Mais ce qui domine à ce niveau, ce sont les leucocytes mononucléaires à noyau volumineux et énergiquement coloré. Ce sont là des éléments essentiellement actifs, des phagocytes en pleine activité.

Ces parties bien colorées semblent circonscrire les autres qui sont pâles et presque incolores, les transformant ainsi en véritables îlots.

En ces points, la structure est tout à fait différente. Les éléments cellulaires sont ici des leucocytes polynucléaires à protoplasma peu abondant, à noyaux réduits à l'état de fine poussière chromatique (thionine). Ce qui domine surtout, ce sont des cellules arrondies, assez volumineuses, à noyau incolore ou mal coloré, déjeté à la périphérie. Ces cellules sont en dégénérescence granulo-graisseuse, comme le prouvent les colorations à l'acide osmique et à l'orcanette acétique.

Au milieu de ces éléments on trouve des blocs de pigment ocre très nombreux et quelques cellules à noyau dégénéré, chargées de poussières brunes ou or.

Les vaisseaux ne semblent pas atteints; cependant, lorsqu'on y regarde de plus près, on constate que leur endothélium est toujours dégénéré, parfois même desquamé.

En résumé : *Dégénérescence granulo-graisseuse massive avec infiltration phagocytaire.*

Exp. III. — Un chien griffon, n° 5, est laparotomisé le 21 juillet 1898. Après avoir découvert la rate, on cautérise un point de sa surface où l'on enfonce l'extrémité effilée d'une pipette. On aspire quelques gouttes de sang que l'on ensemence aussitôt sur bouillon. On lie ensuite le pédicule vasculaire à l'aide de deux soies. La paroi est suturée par trois plans à la soie. Pansement ouaté recouvert de collodion.

La plaie s'est rapidement cicatrisée. Le chien a été très bien portant jusqu'au moment où on l'a sacrifié.

Le 17 août, on ouvre l'abdomen; on trouve, adhérant à la paroi, à l'estomac et à l'épiploon, une nodosité qu'on enlève après section des épiploons qui y adhèrent. Cette nodosité représente ce qui reste de la rate; elle a une coloration bleu verdâtre et mesure 2 cm. 1/2 de longueur, alors qu'avant la ligature elle mesurait 14 cm. 1/2.

Sur la coupe, le parenchyme est blanchâtre, de consistance molle et pâteuse : on dirait de la matière caséeuse. A la périphérie, on trouve des points d'une coloration jaunâtre.

Résultats des ensemencements. — Les ensemencements, pratiqués avant la ligature, ont été fertiles. Nous en avons isolé :

1° Un *coli bacille* type sans virulence;

2° Un *micrococcus* indéterminé.

Ces ensemencements, faits à l'ablation de ce qui restait de la rate, ont donné des cultures :

1° D'un *coli bacille* type, dénué de virulence;

2° D'un *streptocoque* en courtes chaînettes.

Étude histologique. — Le tissu cellulo-adipeux, adhérent de toute part à la capsule, est sillonné de néoformations vasculaires et de traînées d'éléments embryonnaires (leucocytes polynucléaires et mononucléaires). En certains points on peut voir ces traînées leucocytaires pénétrer jusque dans la capsule, en suivant les fissures interstitielles du tissu conjonctif, peut-être les voies lymphatiques.

Nous avons même pu voir des vaisseaux de néoformation, des néo-capillaires pénétrer du tissu cellulaire dans la capsule et dans le parenchyme splénique.

La capsule est épaissie, infiltrée de cellules embryonnaires et sillonnée de néo-capillaires. Elle envoie des prolongements épaissis et sclérosés dans la profondeur du parenchyme. Ces prolongements circonscrivent des loges. Dans ces loges on ne retrouve plus le réticulum

lymphoïde, ou, quand on le retrouve, on constate qu'il a proliféré. Elles sont remplies d'éléments cellulaires de plusieurs sortes.

α. On y trouve des leucocytes polynucléaires, à noyaux fragmentés, quelquefois pulvérulents, quelquefois à peine colorés.

β. On y trouve également des leucocytes mononucléaires, avec les mêmes dégénérescences que celles que nous venons de signaler.

γ. Ce qui domine, ce sont les leucocytes chargés de pigment jaune d'or ou les blocs de pigments jaune ou brun. Ces derniers éléments sont parfois si nombreux que le fond de la préparation dans la zone sous-capsulaire de certaines coupes est uniformément teinté en jaune.

δ. Enfin on y trouve quelques plasmazellen, quelques éléments éosinophiles.

Au-dessous de cette zone de dégénérescence, on en trouve une autre de structure toute différente. Ce sont de gros tractus fibreux, reste des grosses travées de soutènement de la charpente normale. Ces travées sont énormément augmentées de volume par suite d'une prolifération centrale; on trouve, en effet, au centre de ces travées, des traînées de cellules allongées ou fusiformes, à noyau très énergiquement coloré, tassées les unes contre les autres et présentant souvent les Plasmazellen. Entre ces travées, on trouve des amas de petites cellules allongées, à noyau ovoïde, très fortement colorés et dont bon nombre présentent les caractères des plasmazellen.

Enfin le centre de ce tissu est constitué par des amas cellulaires laissant entre eux des cavités vides, irrégulières de forme et de dimensions. Ce sont des leucocytes polynucléaires et des globules de pus. C'est dans la zone sous-capsulaire et dans cette dernière zone qu'on trouve quelques rares colonies de *coli bacilles*.

Inutile de dire qu'on ne retrouve ici aucune trace des corpuscules de Malpighi. On ne retrouve aussi aucun réticulum lymphoïde dans le parenchyme étudié.

En résumé : *Sclérose capsulaire avec pénétration de néo-capillaires venus de l'extérieur. Désintégration granulo-graisseuse et pigmentaire. Sclérose des travées de premier ordre. Infiltration embryonnaire et prolifération conjonctive. Dégénérescence purulente au centre.*

Exp. IV. — Un chien à poil ras, n° 6, de force moyenne, est laparotomisé le 23 juillet 1898. Après cautérisation d'un point de la surface de la rate mise à découvert, on ponctionne et on aspire quelques gouttes d'un liquide sanglant, aussitôt ensemencé sur bouillon. On lie ensuite le pédicule vasculaire avec un fil de soie; la petite extrémité de la rate a été prise par mégarde dans la ligature. La paroi est suturée à la soie en trois plans. On applique ensuite le pansement ouaté, collodionné.

La réunion s'est faite par première intention. L'état du chien est resté très satisfaisant jusqu'au jour où on l'a sacrifié. Néanmoins, du 8 au 12 août, l'animal avait maigri, était triste, ne mangeait plus. Il s'est rétabli assez vite.

Le 20 août, on le sacrifie. Après ouverture de l'abdomen, on trouve la rate transformée en une masse purulente, véritable abcès, dont les parois sont extrêmement adhérentes à la paroi abdominale, à l'estomac, à l'intestin, au rein droit et à l'épiploon. Elle a le volume d'une mandarine; c'est-à-dire qu'elle a environ 6 centimètres de long, alors qu'avant la ligature elle en mesurait 12 1/2.

Résultats des ensemencements. — Les ensemencements antérieurs à la ligature ont donné des résultats positifs. Nous avons isolé :

1° Un *colibacille* dénué de virulence, ne faisant pas d'indol;

2° Un *streptocoque* court non virulent.

Après ablation de la rate, les ensemencements, faits avec le liquide contenu dans cette poche purulente, ont également donné des résultats positifs et nous avons ainsi isolé :

1° Un *coli bacille* non virulent;

2° Un *streptocoque* non virulent ;

3° Un *gros micrococcus* en points séparés.

Étude histologique. — Le tissu cellulo-adipeux, dans lequel était située la poche purulente qui représentait ce qui restait de la rate, est infiltré de cellules embryonnaires, formant des traînées fissuraires irrégulières. On y trouve de nombreux néo-capillaires.

La capsule est épaissie, sclérosée. Au milieu de ce tissu de sclérose très condensé, on trouve des fissures à direction centripète, qui sont bourrées de leucocytes mononucléaires très vivement colorés. On n'y voit pas de néo-capillaires bien nets. De la capsule se détachent des travées de premier ordre également sclérosées.

Au-dessous de la capsule, il ne reste plus de trace de réticulum lymphoïde de l'organe ni des éléments cellulaires qui s'y trouvent normalement. On ne trouve absolument que des globules de pus typiques. De distance en distance on distingue des colonies bacillaires.

Sur une coupe portant à la base de ce qui représente la rate, on trouve une structure tout à fait différente, presque identique à celle de la rate de l'expérience IV.

Ici le tissu cellulo-adipeux ambiant et la capsule présentent les mêmes caractères et les mêmes lésions que celles que nous venons de décrire sur la coupe faite à la partie moyenne.

La zone sous-capsulaire présente de grosses travées de premier ordre sclérosées. Dans leur intervalle on trouve le réticulum lymphoïde très net ; il semble même qu'il y ait hypertrophie des fibrilles qui le constituent. Souvent, du reste, les cellules des points nodaux sont en karyokinèse. Dans les mailles de ce réticulum on trouve divers éléments :

α. Des leucocytes mononucléaires à protoplasma peu abondant et de petites dimensions. Ils sont tassés, serrés les uns contre les autres;

β. De rares leucocytes polynucléaires;

γ. Quelques leucocytes à noyau mal coloré, chargés de pigment brun ;

δ. Quelques plasmazellen; quelques éosinophiles.

Au-dessous de cette zone, on en trouve une autre dans laquelle le réticulum lymphoïde présente les mêmes caractères que plus haut. Ce qui la distingue de la précédente, c'est qu'ici ce qui domine ce sont les cellules polynucléaires bourrées de pigment et des blocs pigmentaires libres. Ces derniers sont souvent irréguliers, mais ils ont presque toujours des dimensions extraordinaires.

Au-dessous, se trouve une zone de constitution tout à fait différente. Ici ce sont de grands lacs sanguins à parois embryonnaires séparés les uns des autres par un réticulum lâche. Entre eux on trouve quelques cellules jeunes (plasmazellen).

Vient ensuite une zone de sclérose très active. Ici tout participe à l'organisation scléreuse. La trame lymphoïde elle-même s'hyperplasie; il en résulte la production d'une couche de sclérose fibrillaire très dense.

Au-dessous de celle-ci, on retrouve un réticulum lymphoïde très délicat, dans les mailles duquel se trouvent des éléments cellulaires dégénérés, à savoir :

α. De grosses cellules rondes, à noyau mal coloré et déjeté à la périphérie, à contenu transparent. Ce sont des cellules qui ont subi la dégénérescence graisseuse (acide osmique, orcanette acétique);

β. De toutes petites cellules (leucocytes) mononucléaires, à noyau volumineux, arrondi, très vivement coloré, à protoplasma fort peu abondant;

γ. Quelques cellules à noyau mal coloré, chargées de pigment jaune d'or;

δ. Des blocs de pigment;

ε. De très rares plasmazellen.

En un mot, c'est une zone de dégénérescence cellulaire et plus particulièrement de dégénérescence granulo-graisseuse.

Enfin, au centre se trouve une masse de globules de pus; c'est là qu'on trouve les micro-organismes précédemment cités : *coli-bacille* et *streptocoque*.

En résumé : *Dans la partie moyenne il ne reste plus de parenchyme splénique; celui-ci s'est transformé en une poche purulente simplement limitée par la capsule sclérosée. Dans la partie inférieure on peut suivre les phases diverses de la dégénérescence de l'organe et aussi les processus réactionnels* (*sclérose, phagocytose*) *qui tendent à limiter la lésion.*

Exp. V. — Le 25 juillet 1898, un chien, n° 7, est laparotomisé à jeun. Une fois la rate mise à nu, on cautérise un point de sa surface et l'on ponctionne à ce niveau à l'aide d'une pipette. On retire ainsi quelques gouttes d'un liquide sanglant, qui est immédiatement ensemencé dans du bouillon. Ceci fait, on lie le pédicule vasculaire de la rate avec un fil de soie, on place trois plans de suture continue à la soie sur la paroi et on fait le même pansement ouaté collodionné.

La réunion s'est faite par première intention. L'animal qui, les premiers jours, avait été un peu triste, se remet rapidement.

On le sacrifie le 20 août. A l'ouverture de l'abdomen, on constate que la rate est représentée par une nodosité très adhérente à la paroi et à l'estomac. Les adhérences épiploïques sont tellement intimes qu'on ne peut les détacher sans ruptures. La rate est représentée seulement par une paroi d'un bleu verdâtre de quelques millimètres d'épaisseur à peine. Cette paroi forme une sorte de coque qui renferme une matière jaune verdâtre, gluante, analogue à de la filasse, qui s'énuclée très aisément de la coque. La rate n'a plus, en somme, que 2 centimètres de long, alors qu'avant la ligature elle en avait 13 1/2.

Résultats des ensemencements. — Les ensemencements pratiqués avant la ligature ont été positifs et nous ont permis d'isoler :

1° Un *coli bacille* non virulent;

2° Un *staphylococcus cereus et aureus.*

Les ensemencements, faits après l'extirpation de la rate, ont également donné des résultats positifs et nous avons isolé :

1° Un *coli bacille* ne faisant pas fermenter la lactose;

2° Un *staphylococcus aureus.*

Etude histologique (voir fig. 1, pl. XIV). — Sur des coupes de la paroi de la poche ainsi isolée, nous avons pu constater des caractères identiques à ceux que nous avons rapportés dans la précédente observation.

Le tissu cellulaire ambiant est sclérosé par places, infiltré en d'autres points de cellules embryonnaires.

Fait curieux et bien digne d'éveiller notre attention, *on trouve dans cette région, en dehors de la capsule, des leucocytes polynucléaires chargés de pigments jaune d'or, ocre ou brun qu'ils ont évidemment été chercher dans le parenchyme splénique même.*

La capsule est également sclérosée; infiltrée d'éléments embryonnaires (plasmazellen et leucocytes mono- et polynucléaires). On y trouve aussi des néo-capillaires et quelques phagocytes chargés de pigment.

Au-dessous, la zone sous-capsulaire présente exactement la même structure que dans l'observation IV. Il s'agit d'un réticulum lymphoïde dont les mailles sont bourrées de petits leucocytes mononucléaires.

Plus bas, se trouve la couche où dominent les leucocytes chargés de pigment et les blocs pigmentaires.

Plus bas encore, c'est une couche de sclérose hyperplasique interstitielle avec infiltration de cellules embryonnaires, qui sont ici en l'espèce des plasmazellen.

Au-dessous encore, se trouve une zone constituée par un réticulum lymphoïde lâche, dont les fibrilles sont gonflées, dont les cellules nodales sont souvent en karyokinèse.

Dans les mailles de ce réticulum on trouve :

α) De volumineuses cellules rondes, à noyau petit, pâle et déjeté à la périphérie, à contenu translucide : ce sont des cellules qui ont subi la dégénérescence graisseuse (orcanette acétique et acide osmique);

β) De rares leucocytes mononucléaires ;

γ) Des leucocytes polynucléaires à noyau fragmenté ;

δ) Des cellules chargées de pigment ocre ou des blocs de ce même pigment, libres ;

ε) De rares plasmazellen.

Enfin, au centre, adhérents à la paroi, on trouve des globules de pus caractéristiques. Ces globules occupent les loges formées par les restes du réticulum lymphoïde, mais souvent celui-ci a disparu et les globules de pus sont alors irrégulièrement tassés les uns contre les autres, laissant souvent des espaces vides.

Du reste, il convient d'ajouter que parfois le réticulum lymphoïde existe seul sans infiltration de pus.

On retrouve de-ci, de-là, quelques colonies de *staphylocoques* et des *coli bacilles* isolés.

Le contenu de cette poche n'était formé que par un substratum vaguement fibrillaire, des globules de pus ou des cellules en dégénérescence graisseuse.

En résumé : *Rate transformée en poche purulente, avec sclérose et infiltration embryonnaire de la paroi. A la périphérie, on trouve des preuves de la phagocytose destinée à éliminer le parenchyme splénique sphacélé.*

Exp. VI. — Un chien à longs poils, n° 8, est laparotomisé, sans chloroforme, à jeun, le 27 juillet 1898. Après avoir découvert la rate et cautérisé un point de sa surface, on ponctionne en ce point et on aspire quelques gouttes de sang, immédiatement ensemencées sur bouillon. On lie, à l'aide d'une soie, le pédicule vasculaire de la rate.

On rentre la rate dans l'abdomen, qu'on ferme par 3 plans de suture en surjet à la soie.

La réunion s'est faite par première intention. L'état a été constamment très satisfaisant; l'animal était triste quelques jours avant qu'on le tue.

Le 20 août, on le sacrifie; on ouvre le ventre et on trouve la rate transformée en une poche purulente et adhérente à la paroi, à l'estomac et au rein. Elle a le volume d'une orange de 6 centimètres de diamètre, alors qu'avant la ligature elle en mesurait 15. Comme dans l'expérience IV le fil de ligature du pédicule de la rate n'avait aucun rapport avec la paroi, ni avec la cavité de l'abcès.

Résultats des ensemencements. — Les ensemencements faits avec le liquide retiré par la ponction avant la ligature ont été positifs. Nous avons isolé :

1° Un *coli-bacille type* non virulent;

2° Un *streptocoque* court.

Les ensemencements faits avec le pus donnèrent des résultats en tous points identiques.

Étude histologique. — Les coupes de la paroi de la poche purulente trouvée à l'autopsie nous ont donné des résultats analogues à ceux que nous avons signalés dans les autopsies précédentes.

En allant de l'extérieur à l'intérieur, on trouve :

1° La gangue cellulo-adipeuse avec néoformation vasculaire et infiltration embryonnaire. Chose curieuse, on y retrouve de grands phagocytes chargés de pigment brun et qui, selon toute vraisemblance, viennent de l'intérieur même de la rate ;

2° La capsule sclérosée, infiltrée de cellules embryonnaires, pénétrée de néo-capillaires ;

3° Une zone jaune pâle, où dans une trame fibrillaire lymphoïde on trouve divers éléments cellulaires :

α) Des petits leucocytes mononucléaires, à gros noyau, à protoplasma peu abondant ; ces éléments semblent sains ;

β) De grosses cellules à protoplasma abondant, à noyau dégénéré, mal coloré ;

γ) Des cellules chargées de pigment ;

δ) Des blocs pigmentaires ;

4° Une zone de cellules en dégénérescence graisseuse ;

5° Enfin le contenu de la poche formé de globules de pus.

On y trouve des *coli-bacilles* et des *streptocoques*.

En résumé : *Dégénérescence purulente de la rate ; sclérose périphérique.*

Exp. VII. — Un chien est laparotomisé le 6 janvier 1898. On lie en masse l'épiploon gastro-splénique avec deux fils de soie. La rate avait 7 centimètres de long. On rentre la rate dans l'abdomen, qui est suturé par 3 plans au catgut.

Le 8 janvier, l'animal est triste ; il ne mange pas, reste couché.

Il meurt le 18 janvier sans cause connue. Il est vrai de dire qu'il avait subi quelques jours auparavant une opération sur les bourses, qui avait été suivie de sphacèle.

A l'autopsie, on trouve la rate sphacélée, petite, sentant très mauvais. On ne trouve plus qu'un point noir qui représentait les restes de la rate.

Pas d'examen bactérioscopique ; pas d'examen anatomo-pathologique.

En résumé : *Sphacèle.*

Exp. VIII. — Un chien est laparotomisé le 8 janvier 1898. On isole la rate et on lie en masse le pédicule vasculaire. La rate avait 24 centimètres de long. On réduit la rate dans l'abdomen, qui est réuni par deux surjets au catgut et un surjet au crin.

Le chien maigrit quelque temps, puis reprend de l'embonpoint.

Le 14 février, on ouvre le ventre et on a des difficultés pour trouver la rate. Elle forme une masse vaguement arrondie, recouverte par l'épiploon qui y adhère intimement sur toute son étendue et ne peut en être séparé. Elle adhère aussi au rein gauche, qui se déchire et saigne lorsqu'on le libère et doit être enlevé.

La rate elle-même est représentée par une gangue peu épaissie, renfermant une matière grisâtre, glaireuse, sphacélée.

Pas d'examen bactériologique.

Pas d'examen anatomo-pathologique.

Après cette seconde intervention le chien a continué à bien se porter et vit encore.

Exp. IX. — Un lapin est laparotomisé et sa rate est mise à nu le 19 janvier 1899. Après cautérisation de la paroi en un point, on ponctionne et on aspire quelques gouttes d'un liquide sanglant qu'on ensemence aussitôt sur bouillon. On lie le pédicule vasculaire avec un fil stérilisé.

On réduit la rate dans l'abdomen, qui est réuni par 3 plans de sutures.

Le pansement fut, à notre avis, un peu trop serré et l'animal mourut le lendemain.

A l'autopsie, on ne trouva ni hémorrhagie, ni péritonite.

La rate avait diminué de longueur : 6 centimètres au lieu de 8 centimètres avant la ligature ; elle avait son aspect normal.

Résultats des ensemencements. — Les ensemencements pratiqués avant la ligature et à l'autopsie, ont donné quelques rares colonies d'un *coli bacille* type, non virulent et de rares colonies de staphylocoques à développement très lent.

Étude histologique. — La rate a sa structure normale. Le seul fait digne de remarque, c'est que les vaisseaux sont aplatis et ne renferment point de sang.

Exp. X. — Une lapine, n° 13, est laparotomisée le 20 janvier 1899. La rate est isolée et ponctionnée après cautérisation de la surface. On retire quelques gouttes de sang, immédiatement ensemencées sur bouillon.

On lie ensuite le pédicule. On réduit la rate dans l'abdomen, dont les parois sont réunies par 2 plans de suture.

Le 20 février, on ouvre de nouveau l'abdomen et on trouve une masse dure adhérente à la paroi.

Après avoir rompu ces adhérences, on constate que cette masse est formée par un noyau central recouvert par les anses intestinales et l'épiploon qui y adhèrent intimement. Ce noyau central est formé d'une coque mince qui est déchirée dans les manœuvres faites pour rompre les adhérences. Elle renferme une masse grisâtre caséeuse, pâteuse.

Ce qui reste de la rate a 3 centimètres de long environ, alors qu'avant la ligature cette rate avait 8 centimètres.

Résultats bactériologiques. — Les ensemencements faits avant la ligature et au 20 février ont donné des résultats positifs.

Il s'agit de *colibacille*. On a trouvé aussi de très rares colonies de diplocoque non encapsulé, ne prenant pas le Gram.

Étude histologique. — La paroi de la poche, qui représente ce qui reste de la rate, est fixée dans la formaline et coupée par congélation.

Ces coupes nous permettent de constater que la paroi est constituée de la façon suivante, en allant de l'intérieur vers le centre :

1° Le tissu cellulo-adipeux ambiant, infiltré de cellules jeunes et de phagocytes, présentant de nombreux néo-capillaires;

2° Une paroi scléreuse;

3° Des cellules en amas ou distribuées dans des vestiges vagues de réticulum fibrillaire. Ces cellules sont en dégénérescence granulo-fragmentaire;

4° Le contenu de la poche adhérent par place à la paroi et formé d'éléments dégénérés et de globules de pus.

L'animal a continué à bien se porter après l'ablation du noyau caséeux qui représentait la rate.

En résumé : *Transformation de la rate en poche purulente à paroi scléreuse.*

Exp. XI. — Un lapin, n° 1, est laparotomisé le 21 janvier 1899. On découvre la rate qui est ponctionnée au point cautérisé. On aspire quelques gouttes d'un liquide sanglant qui est immédiatement réparti dans des tubes de bouillon. On lie en masse le pédicule vasculaire. On rentre la rate dans l'abdomen, dont les parois sont réunies par deux plans de suture.

L'animal, qui a maigri les premiers jours, s'est ensuite rétabli.

Le 20 février, on ouvre de nouveau l'abdomen. La masse qui représente la rate est recouverte d'une couche d'épiploon et d'anses intestinales qui y adhèrent intimement. On ponctionne, après cautérisation de la surface. On aspire un liquide crémeux qu'on ensemence aussitôt sur bouillon.

On sectionne alors la masse isolée. Elle est constituée par une coque conjonctive ou fibro-conjonctive peu épaisse et renferme un déliquium caséeux.

La longueur de ce qui représente la rate est de 3 cm. 1/2, alors qu'avant la ligature elle était de 7 centimètres.

Examen bactériologique. — Les ensemencements pratiqués avant la ligature du pédicule et avant l'ablation de l'organe, ont donné des résultats positifs. Nous avons isolé :

1° Un *coli bacille* ne faisant point d'indol, ne faisant point fermenter la lactose, non virulent;

2° Un *coli bacille* ne coagulant pas le lait, non virulent;

3° Un *staphylococcus cereus.*

Étude histologique. — La paroi de la poche purulente a été coupée par congélation après fixation au formol.

Elle est constituée de la façon suivante :

1° La gangue cellulo-adipeuse infiltrée de cellules embryonnaires et de leucocytes. Quelques-uns de ces leucocytes sont chargés de blocs pigmentaires jaunes et ocre. On y trouve ainsi de nombreux néo-capillaires;

2° Une zone fibro-conjonctive, infiltrée d'éléments embryonnaires et de leucocytes.

3° Une zone où dominent de gros phagocytes chargés de blocs pigmentaires, celle-ci est fort mince;

4° Une zone de cellules en dégénérescence granulo-graisseuse;

5° Le contenu de la poche formé de cellules dégénérées et de globules de pus. On y trouve quelques amas de *staphylocoques*.

L'animal a continué à bien se porter après l'ablation de la masse qui représentait la rate.

En résumé : *Transformation de la rate en poche purulente à paroi sclérosée.*

SÉRIE II. — *Ligature de l'artère splénique ou de ses branches terminales.*

EXP. XII. — Une chienne à poil ras, n° 9, est laparotomisée, étant à jeun, le 30 juillet 1898. On ponctionne après cautérisation d'un point de la surface; on aspire quelques gouttes d'un liquide sanglant qui est aussitôt réparti dans des tubes de bouillon. On lie deux artères qui se rendent à la rate. On rentre la rate dans l'abdomen, dont les parois sont réunies par trois plans de suture au catgut. Pansement ouaté collodionné.

La réunion s'est faite par première intention et l'animal guérit.

Le 20 août, on le sacrifie. A l'autopsie, on trouve la rate avec sa coloration normale. Elle est seulement adhérente en deux ou trois points aux épiploons. Elle mesure 12 cm. 1/2, alors qu'avant la ligature elle avait 16 cm. 1/2.

La section transversale ne nous présente rien d'anormal.

Étude bactériologique. — Les ensemencements ont donné des résultats positifs.

Avant la ligature, nous avons trouvé de rares colonies, toutes petites, de *coli bacille* non virulent.

Après la ligature, au moment où l'on a sacrifié l'animal, nous avons encore trouvé du *coli bacille* non virulent.

Étude histologique (voir fig. 2, pl. XIV). — La capsule est saine, ne présente rien d'anormal. Immédiatement au-dessous, on trouve une couche de nombreuses cellules chargés de blocs pigmentaires.

Au-dessous, on trouve de grands lacs sanguins ayant ordinairement une paroi propre. Ce sont des capillaires énormément dilatés. Par leur dilatation ils ont refoulé excentriquement les éléments cellulaires, qui sont tassés les uns contre les autres et souvent altérés. On retrouve les corpuscules de Malpighi avec leur structure habituelle; leur centre réticulé et lâche, leurs fibrilles anastomosées, tapissées de cellules plates, et dans leurs mailles des cellules lymphatiques à gros noyau, basophile, et à protoplasma abondant.

Tout le reste du tissu est formé d'un réticulum extrêmement ténu,

dont les fibrilles constitutives s'anastomosent entre elles. Ces fibrilles sont tapissées par des cellules très plates à noyau allongé.

Dans leurs mailles on trouve des globules sanguins déformés et de grosses cellules à noyau dégénéré, mal coloré.

On y trouve encore de petits mononucléaires à protoplasma fort peu abondant et des cellules chargées de pigment.

En résumé : *Atrophie simple avec stase sanguine. Pas de dégénérescence.*

Exp. XIII. — Un chien, n° 10, est laparotomisé à jeun, le 9 août 1898. On cautérise la paroi, on ponctionne, on aspire quelques gouttes de sang. Ce sang est aussitôt ensemencé sur bouillon. On lie les deux grosses artères de la rate, qui est ensuite rentrée dans l'abdomen. On applique trois plans de sutures à la soie. Pansement ouaté et collodionné.

L'animal reste triste les jours suivants ; il meurt le 19 août, probablement de faim (changé de chenil, il avait été oublié par le garçon de laboratoire).

A l'autopsie, on constate que la rate ne présente aucune adhérence ; elle est légèrement recroquevillée. Elle mesure 12 cm. 1/2 au lieu de 14. Sa coloration est normale.

Résultats bactériologiques. — On n'a fait d'ensemencement qu'avant la ligature ; ils ont été négatifs.

Étude histologique. — La gaine est normale.

Le réticulum lymphoïde est sain.

Les corpuscules de Malpighi ont leurs dimensions et leur structure habituelles ; on remarque cependant que leur périphérie est faite et les éléments qui se trouvent à ce niveau ont un noyau mal coloré et granuleux ; ce sont des cellules en dégénérescence graisseuse (orcanette acétique).

Dans les mailles du réticulum interglomérulaire on constate que les éléments cellulaires sont moins nombreux, moins tassés. Ce sont surtout des mononucléaires à protoplasma peu abondant.

Les éléments cellulaires chargés de pigment sont des plus rares ; on n'en trouve presque pas.

Pas de blocs pigmentaires libres.

L'endothélium des vaisseaux est sain.

En résumé : *Atrophie simvle, par raréfaction des éléments cellulaires, sans dégénérescence.*

Exp. XIV. — Un chien, n° 11, est laparotomisé à jeun, le 11 août 1898. On cautérise la surface de la rate mise à découvert. On ponctionne et on aspire quelques gouttes de sang, qu'on ensemence aussitôt sur gélose. On lit les trois grosses artères qui se rendent à la rate, on réduit la rate dans l'abdomen, et l'on applique trois plans à la soie sur la paroi. Pansement ouaté et collodionné.

La réunion s'est faite par première intention. L'animal a toujours été bien portant.

On le sacrifie le 11 novembre 1898. A l'autopsie, la rate ne présente qu'une faible adhérence, insignifiante à l'épiploon. Elle a conservé sa coloration normale. Elle a 88 millimètres de long, alors qu'avant la ligature elle avait 14 centimètres. Sa consistance est normale.

Étude bactériologique. — Les ensemencements faits avant la ligature ont été positifs : ils nous ont donné des cultures pures, mais peu abondantes, d'un *coli bacille* typique non virulent. On n'a pas fait d'ensemencements au moment de la splénectomie.

Étude histologique. — La structure de la rate est à peu près normale; sa capsule ne présente rien de particulier. Le réticulum lymphoïde de cet normal.

Les corpuscules de Malpighi ont leur structure habituelle. Ils sont néanmoins entourés d'une légère corpuscule de sclérose jeune, qui semble plutôt produite par la condensation à ce niveau du réticulum lymphoïde, dont les mailles ne renferment plus d'éléments cellulaires.

C'est là le seul fait digne de remarque.

Dans les espaces intercorpusculaires, on note aussi la raréfaction des éléments cellulaires. Ceux-ci sont de petits leucocytes mononucléaires.

On ne trouve pas de cellules chargées de pigments.

Pas de lésions vasculaires.

En résumé : *Atrophie par raréfaction cellulaire, sans dégénérescence.*

II. — ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE.

Frappés du fait que nous avions observé dans nos premières expériences (exp. VII et VIII) et conforme à ceux accusés par M. Jonnesco, à savoir le sphacèle de la rate après ligature de tout son pédicule vasculaire, nous nous sommes demandé si l'infection microbienne pouvait jouer un rôle dans le mécanisme de ce phénomène.

Dans ce but, nous avons cherché à savoir si la rate renferme ordinairement des micro-organismes, quelles espèces et quelle est leur virulence.

Il est bien entendu que nous nous sommes toujours placés dans les conditions scientifiques voulues. La rate, une fois mise à découvert, était cautérisée au fer rouge en un point de sa paroi. En ce point on enfonçait l'extrémité très effilée d'une pipette stérilisée. En aspirant, il était aisé d'obtenir quelques gouttes d'un liquide sanglant que nous ensemencions aussitôt sur des milieux appropriés.

Voici, consignés dans un tableau, les résultats de ces recherches :

ANIMAUX	ENSEMENCEMENT AVANT LA LIGATURE		INTERVALLE	ENSEMENCEMENT AVANT L'ABLATION DE LA RATE	
	ESPÈCE MICROBIENNE	VIRULENCE		ESPÈCE MICROBIENNE	VIRULENCE
Chien 1	Colibacille	Nulle	»	»	»
	Staphylococ. cereus	Nulle		»	»
Chien 2	Staphylococc. albus	Nulle	27 jours	Staphylococc. albus	Nulle
				Colibacille	Nulle
Chien 3	Colibacille	Nulle	»	»	»
Chien 4	Colibacille	Nulle	27 jours	Colibacille	Nulle
Chien 5	Colibacille	Nulle	28 jours	Colibacille	Nulle
	Micrococcus ind.	Nulle		Streptocoque court	Nulle
Chien 6	Colibacille	Nulle	28 jours	Colibacille	Nulle
				Streptocoque	Nulle
	Streptocoque	Nulle		Gros microcoque	Nulle
Chien 7	Colibacille	Nulle	26 jours	Colibacllle	Nulle
	Staphylococ. cereus	Nulle		Staphylocoque doré	»
Chien 8	Colibacille	»	»	Colibacille	»
	Streptocoque	»		Streptocoque	»
Chien 9	Colibacille	Nulle	24 jours	Colibacille	Nulle
Chien 10	0	»	22 jours	»	»
Chien 11	Colibacille	Nulle	3 mois	»	»

Nous avons voulu savoir s'il en était de même dans toute la série animale.

ANIMAUX	ENSEMENCEMENT AVANT LA LIGATURE		INTERVALLE	ENSEMENCEMENT AVANT L'ABLATION DE LA RATE	
	ESPÈCE MICROBIENNE	VIRULENCE		ESPÈCE MICROBIENNE	VIRULENCE
1 lapin	Colibacille	Nulle	1 mois	Colibacille	Nulle
	Staphylocoque	Nulle		Staphylocoque	»
1 lapin	Colibacille	Nulle	1 mois	Colibacille	Nulle
	Diplocoque	»		Diplocoque	»
1 lapin	Colibacille	Nulle	1 mois	Para colibacille	Nulle
	Para colibacille	Nulle		Staphylocoq. blanc	Nulle
	Gros staphyl. cereus	Nulle		»	»
1 lapin	Staphylococ. cereus	Nulle	»	»	»

Il ressort de tout ceci : *Qu'à l'état normal la rate du chien,*

du lapin et du cobaye renferme des espèces microbiennes variées. Fait important, les microbes qu'on isole ainsi ont toujours une virulence nulle ou très atténuée.

Les isolements ont été faits avec toutes les précautions requises et la détermination de l'espèce a été faite en se basant sur tous les caractères des micro-organismes isolés.

Nous avons pensé, au début de nos expériences, que la présence de ces micro-organismes pouvait tenir à ce que nous opérions nos animaux pendant la période digestive. Nous les avons à dater de ce jour opérés à jeun et les résultats ont été identiques.

Nous avons aussi supposé que l'exode microbien pouvait se faire à la faveur de la chloroformisation. Nous avons opéré quelques animaux sans chloroforme et, malgré tout, les ensemencements ont été positifs.

Nos conclusions ne nous semblent donc point entachées d'erreur, tenant à ce que nous opérions en période digestive et sous le chloroforme.

Les résultats obtenus nous semblent des plus intéressants.

Ils expliquent à notre avis le mode de désintégration du parenchyme splénique et sa transformation en une poche caséo-purulente après ligature du pédicule vasculaire.

Ce sont ces micro-organismes qui constituent sans doute les facteurs de cette dégénérescence.

Le parenchyme splénique privé d'afflux sanguin est un « locus minoris resistentiæ », où les micro-organismes vont pulluler tout à leur aise.

Un autre fait qui nous frappe c'est que, en somme, nous n'avons qu'une seule observation de ligature du pédicule splénique tout entier qui n'ait pas été suivie de la transformation en poche caséo-purulente (exp. II). Or, en ce cas, il n'y avait pas association microbienne; le coli bacille était seul en cause. C'est la seule expérience où nous ayons isolé ce micro-organisme seul.

Il serait utile de savoir dès lors si seul le colibacille fait la dégénérescence graisseuse observée en ce cas et si toujours son association avec d'autres microbes fait la dégénérescence caséo-purulente.

Nos observations ne sont point assez nombreuses pour pouvoir en tirer des conclusions définitives sur ce sujet.

III. — ÉTUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Ce qui ressort en somme de l'étude anatomo-pathologique de nos diverses expériences, c'est ce fait évident :

1° La ligature du pédicule vasculaire total produit soit la dégénérescence, soit la transformation caséo-purulente de l'organe;

2° La ligature de l'artère splénique ou de ses branches ne détermine que l'atrophic simple sans dégénérescence de la rate.

Nous allons essayer maintenant d'interpréter ces faits.

I. LIGATURE EN MASSE DU PÉDICULE VASCULAIRE. — Elle nous a donné deux lésions bien distinctes :

α. La *dégénérescence granulo-graisseuse;*

β. La *transformation caséo-purulente.*

α. Nous n'avons observé la *dégénérescence granulo-graisseuse* que dans un seul cas où le colibacille se trouvait seul en cause (exp. II).

En ce cas, les coupes de l'organe étaient très caractéristiques.

Le parenchyme splénique présentait par places des îlots de cellules en dégénérescence granulo-graisseuse (orcanette acétique, acide osmique). Ces îlots étaient séparés les uns des autres par des bandes irrégulières de tissu où, au milieu du réticulum lymphoïde normal, on trouvait des cellules en dégénérescence granulo-fragmentaire et surtout des leucocytes mononucléaires. Ces derniers très nombreux sont en pleine activité, comme en témoigne l'énergique imprégnation de la chromatine du noyau. Souvent ils sont chargés de très fines granulations graisseuses pulvérulentes. Ce sont, à notre avis, des leucocytes venus de l'extérieur pour phagocyter les éléments frappés de dégénérescence granulo-graisseuse.

En ce cas, du reste, la topographie générale du paren-

chyme splénique est absolument méconnaissable : on ne distingue plus les corpuscules de Malpighi.

C'est donc là un cas unique et dont l'interprétation tient peut-être à la nature du microbe qui était en cause : le coli-bacille.

β. Dans tous les autres cas la lésion fut la même : la *dégénérescence caséo-purulente*. Nous allons essayer de la caractériser et d'en donner une explication plausible.

Aussitôt l'intervention opératoire, il s'établit un processus réactionnel inflammatoire qui aboutit à la constitution d'adhérences épiploïques.

Dans la gangue cellulo-adipeuse la réaction se poursuit, la rate qui y est désormais emprisonnée va jouer le rôle d'un corps étranger. De là :

1° Afflux leucocytaire;

2° Néoformation capillaire;

3° Apparition de plasmazellen.

En même temps, le centre du parenchyme splénique, qui est totalement et subitement privé de circulation sanguine, se nécrose.

Les éléments cellulaires situés dans les mailles du réticulum lymphoïde dégénèrent. Leurs noyaux ne se colorent plus que fort mal, se fragmentent et se résolvent parfois en une très fine poussière chromatique (exp. I).

C'est là un premier stade.

Les néo-capillaires de la gangue cellulo-adipeuse ne tardent pas à se diriger vers la capsule, et par bourgeonnement, ils l'atteignent, la pénètrent et entrent ainsi dans le parenchyme splénique. On peut voir ce phénomène représenté sur l'une de nos planches. Il est possible, du reste, que la zone sous-corticale reçoive des ramifications vasculaires de la capsule. On ne peut s'expliquer sans cela que cette région soit constamment épargnée par la dégénérescence, puisque nous la retrouvons toujours sur les coupes de la paroi de la poche purulente, reste de la rate.

En même temps, les phagocytes s'efforcent de pénétrer dans la rate. Ils y parviennent tantôt en suivant les fissures du tissu conjonctif, tantôt en suivant les lymphatiques.

On sait, en effet, depuis Robin et Legros, que les lymphatiques superficiels, situés entre la capsule et la séreuse, s'anastomosent fréquemment à travers la capsule avec les lymphatiques profonds. C'est par ces deux voies que pénètrent les leucocytes destinés à la phagocytose.

Une fois dans la place, ils vont jouer leur rôle de convoyeurs. Les uns se chargent des débris cellulaires dégénérés ou des produits de destruction des globules rouges; les autres vont s'organiser et constituer avec les cellules du réticulum irritées et proliférées une barrière de sclérose, qui essaiera de limiter le flot montant de la transformation purulente.

C'est lorsqu'ils sont chargés de poussière ou de blocs pigmentaires provenant de la destruction du sang resté dans la plaie par suite de la ligature brusque des vaisseaux qu'on peut le mieux suivre les phagocytes.

Ils regagnent alors la zone sous-capsulaire (lymphatiques sous-capsulaires), puis passent en dehors, et on les retrouve dans le tissu cellulo-adipeux ambiant, ce qui prouve bien quel est leur rôle et leur but.

D'autres, nous l'avons dit, vont, en s'unissant aux éléments réticulaires proliférés, tenter de constituer une barrière. Ceci se voit dans la couche la plus profonde, au voisinage immédiat de la cavité de la poche, au contact du pus. Là on trouve des lignes de sclérose jeune. Si nous disons que le réticulum lui-même participe en ce point à la limitation de la collection purulente, c'est qu'on le voit très nettement sur certaines coupes. Les cellules nodales du réticulum fibrillaire sont ici hypertrophiées et leur noyau est en karyokinèse.

Tel est donc le processus. On peut le résumer ainsi :

1° Enkystement de la rate transformée en corps étranger;

2° Transformation purulente et caséeuse du centre de la rate, du fait de la pullulation microbienne et du fait de l'asphyxie des éléments cellulaires qui ne reçoivent plus de sang;

3° Invasion phagocytaire. Néo-capillarisation qui pénètre presque dans la rate;

4° Phagocytose des éléments détruits de la rate. Constitution d'une barrière scléreuse s'opposant à l'envahissement du pus.

Voilà quel est, à notre avis, le mécanisme, d'après la lecture des coupes que nous avons examinées.

II. Ligature de l'artère splénique ou de ses branches. — Ici la lésion est tout autre; l'organe continue à vivre; mais, privé d'une grande partie de l'afflux sanguin artériel, il ne vit plus au sens propre du mot, il végète, il s'atrophie.

La lésion ici est plus difficile à pénétrer. La rate n'est plus un corps étranger; elle n'est pas enkystée. Quand il se forme des adhérences épiploïques, celles-ci se produisent aux points où nous avions fait des ponctions aspiratrices et en ces points seulement; nulle part ailleurs [1].

En fait d'altération, on ne trouve guère qu'une raréfaction des éléments cellulaires. Le réticulum lymphoïde garde ses caractères normaux, mais nombre de ses mailles sont vides d'éléments cellulaires. Ceci se voit surtout à la périphérie de certains corpuscules de Malpighi où, comme nous l'avons fait remarquer, le réticulum affaissé semble former une véritable capsule de tissu conjonctif à fibrilles très ténues.

Ajoutons à ceci que, du fait de la ligature, nombre de globules rouges se sont vus arrêtés dans la rate. Ils ne tardent pas à être phagocytés et c'est ce qui explique la présence dans certaines régions, et en particulier dans la zone sous-capsulaire, de nombreuses cellules chargées de pigments ou de blocs de pigment.

Telles sont les lésions observées à la suite de la ligature des vaisseaux de la rate. Elles sont, comme on le voit, des plus caractéristiques, puisqu'elles se montrent sous des aspects tellement différents, suivant que l'on a lié le pédicule en masse ou seulement une partie des vaisseaux.

1. Pour nous assurer que ces faibles adhérences n'étaient dues qu'aux piqûres de ponction, nous nous sommes contentés, chez un lapin, de ponctionner la rate sans lier ces vaisseaux et nous avons constaté, quelques jours après, la production d'adhérences identiques.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XIV

Fig. 1. — Ligature de tout le pédicule vasculaire de la rate (obs. V). Coupe de la paroi de la poche caséeuse, coloration à la thionine phéniquée et l'acide picrique. Reichert, obj. 6, oc. 4.

a, tissu cellulaire sous-péritonéal;
b, capsule de la rate;
c, couche des cellules embryonnaires et des vaisseaux de néoformation. Cellules à pigments;
d, tissu de sclérose;
e, tissu splénique résiduel;
f, matière caséeuse.

Fig. 2. — Ligature de l'artère splénique (obs. XII). Coupe de la rate, thionine phéniquée, alcool picrique. Reichert, obj. 6, oc. 4.

p, capsule; *c*, *l*, corpuscules lymphoïdes.


a
b
b
b
a
c
a
b
a
b
Fig. 1.
Fig. 3
Fig. 2.
Fig. 4.

IV

DE LA TRANSMISSION A TRAVERS LE PLACENTA DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE

Par MM. **AUCHÉ** et **CHAMBRELENT**
Professeurs agrégés à la Faculté de médecine de Bordeaux.

(PLANCHE XV)

Les cas très précis de transmission du bacille tuberculeux de la mère au fœtus sont encore rares, bien que l'attention soit depuis longtemps attirée sur ce point. Sans doute, si l'on admettait sans examen toutes les observations qui ont été publiées, il serait facile d'en réunir un assez grand nombre. Mais lorsqu'il s'agit d'une question comme celle de la tuberculose, où le bacille présente une série de caractères histo-chimiques et biologiques parfaitement déterminés, on a le droit, et même le devoir, d'exiger plus que des probabilités. Actuellement deux méthodes permettent de reconnaître la tuberculose : l'examen microscopique et l'inoculation. L'*examen microscopique* n'est probant qu'à la condition de démontrer dans les lésions histologiques la présence du bacille de Koch. L'*inoculation* ne donne des résultats certains que si elle est entourée de toutes les précautions d'asepsie désirables. Le mieux est encore de contrôler les deux méthodes l'une par l'autre. Nous soumettant à cette règle, nous rejetterons impitoyablement toutes les observations dans lesquelles un au moins de ces contrôles n'aura pas été sérieusement fait.

Ces notions préliminaires bien établies, quelles conditions devront remplir les observations ayant pour but de démon-

trer le passage des bacilles tuberculeux de la mère au fœtus? Une première condition, *condition sine qua non*, c'est l'existence de la tuberculose chez la mère. Toute observation dans laquelle cette démonstration ne sera pas parfaitement faite, devra par cela même être considérée comme douteuse. Une seconde condition tout aussi indispensable est la preuve, établie d'après les préceptes sus-indiqués, de la présence du bacille de Koch chez le fœtus ou l'enfant. Dans les cas où l'enfant est mort-né ou succombe presque aussitôt après l'accouchement, ces deux constatations suffisent à démontrer le fait de la transmission placentaire de la tuberculose. Il n'en est pas de même si l'enfant vit plusieurs jours, puisque dans ce cas il est toujours possible d'invoquer la contagion extra-utérine. C'est alors dans l'étude des différentes étapes suivies par l'infection, et, dans le cas particulier, dans la constatation des lésions tuberculeuses au niveau du placenta ou des bacilles dans le sang du cordon ombilical qu'on trouvera des arguments en faveur de la probabilité du passage des germes infectieux de la mère au fœtus.

Partant de ces principes nous ne pourrons admettre comme probantes qu'un nombre véritablement très restreint d'observations. Toutes celles publiées avant les découvertes de Villemin et de Koch doivent être laissées de côté. Parmi celles publiées depuis, les suivantes nous paraissent seules suffisamment exactes pour pouvoir être conservées. Ces cas mêmes sont loin d'être complètement superposables, car dans les uns les lésions sont évidentes, facilement constatables aussi bien à l'œil nu qu'à l'aide du microscope, tandis que dans les autres elles manquent complètement. Ces différences tiennent sans aucun doute à la plus ou moins longue durée de l'infection, et entre les faits de lésions tuberculeuses avancées et ceux où le microscope ne révèle aucune lésion spécifique il y a place pour tous les intermédiaires. Néanmoins, et pour bien marquer ces différences, nous rangerons les observations en deux groupes suivant qu'elles présentent ou ne présentent pas de lésions histologiques spécifiques.

I. — OBSERVATIONS SANS LÉSIONS HISTOLOGIQUES TUBERCULEUSES

1° *Observation de Landouzy et H. Martin* (1883).

Mère, phtisique au 3° degré, accouche d'un fœtus de 6 mois 1/2 et succombe quelques jours après.

Enfant, vit 6 heures.

Autopsie. — Viscères abdominaux et thoraciques sont *macroscopiquement absolument sains*. Un fragment d'un des poumons, pris au centre même d'un lobe en s'entourant des précautions antiseptiques les plus minutieuses, est introduit dans le péritoine d'un cobaye. 4 mois 1/2 plus tard cet animal meurt spontanément et l'autopsie révèle une *magnifique tuberculose*. Les *inoculations en série donnent des résultats positifs* (*4 passages*).

2° *Observation de Landouzy et H. Martin* (1883).

Mère, 24 ans, enceinte de 5 mois, succombe à une phtisie pulmonaire et laryngée.

Autopsie. — Phtisie laryngée typique et tuberculose pulmonaire à la fois miliaire et caséeuse, surtout caséeuse, avec production de géodes et de cavernes aux deux sommets. Un fragment du poumon maternel est inoculé dans le péritoine d'un cobaye qui meurt tuberculeux.

Placenta. — D'aspect sain. Un fragment est inoculé dans le péritoine d'un cobaye qui meurt tuberculeux.

Fœtus. — Tous les organes sont *macroscopiquement sains*. On inocule dans le péritoine de 4 cobayes : *a*) 20 à 25 gouttes d'un mélange de sérosité péricardique et de sang du cœur. *L'animal meurt tuberculeux*; *b*) un cube de 7 à 8 millimètres pris au centre d'un lobe pulmonaire; *c*) un cube central de foie; *d*) un cm. cube de pulpe cérébrale. Le cobaye inoculé avec le foie, tué par strangulation, présente dans le poumon gauche trois petits nodules de caractère *vraisemblablement* tuberculeux. Les 2 autres animaux restent bien portants.

3° *Observation d'Armanni* (*de Naples*) (1890).

Mère, enceinte de 7 à 8 mois, meurt de tuberculose chronique.

L'utérus renferme un fœtus. Pas d'altérations du placenta ni des parois de l'utérus.

Fœtus paraît *sain*. Deux cobayes sont inoculés avec des fragments d'organes fœtaux (rate, foie, cerveau). *L'un de ces animaux meurt environ 4 mois après, avec une tuberculose généralisée.*

4° *Observation de Schmorl et Birch-Hirschfeld* (1891).

Mère, 23 ans, enceinte de 7 mois, meurt de tuberculose. Opération césarienne.

Autopsie de la mère. — Tuberculose généralisée. Foyers caséeux du volume d'une lentille aux sommets des poumons. Tubercules miliaires nombreux dans le reste de leur étendue et sur les plèvres. Granulations tuberculeuses microscopiques dans la paroi du ventricule gauche. Gra-

nulie hépatique, splénique, rénale, méningée. Foyer caséeux, du volume d'un œuf de poule, dans la capsule surrénale droite. Ganglions rétro-péritonéaux volumineux et caséeux : l'un d'eux s'est ouvert dans le canal thoracique.

Autopsie du fœtus. — Pas de lésions tuberculeuses apparentes dans aucun organe. Poumons et reins sont sains histologiquement et on n'y trouve pas de bacilles. Le *foie* renferme de nombreux amas leucocytaires situés dans les capillaires du lobule et des *bacilles de Koch.* Ceux-ci sont situés dans la lumière des capillaires sanguins, mais n'ont pas de rapport constant avec les amas leucocytaires sus-indiqués.

Deux cobayes et un lapin reçoivent chacun, dans le péritoine, un fragment de foie, un fragment de rate et un fragment de rein. *Les 3 animaux succombent avec des lésions tuberculeuses dans lesquelles les bacilles sont constatés.*

Cordon ombilical. — Pas de lésions macroscopiques. Sur les coupes les vaisseaux sont remplis de sang, mais on ne peut y trouver de bacilles. Par contre, *on en trouve dans des préparations du sang de la veine ombilicale* étalé sur lamelles.

Placenta. — Sur les coupes, de loin en loin, petits noyaux grisâtres et foyers arrondis jaunâtres du volume d'une tête d'épingle. Un de ces foyers, écrasé sur lames, présente des bacilles. Sur les coupes des autres il fut impossible d'en trouver et l'examen histologique montra qu'il s'agissait d'infarctus blanc.

Dans le sang des espaces intervilleux, on rencontre par places des bacilles de Koch.

Il n'y en a pas dans le tissu fondamental des villosités, mais on en trouve quelques-uns dans l'intérieur des vaisseaux sanguins du placenta fœtal. Le revêtement épithélial des villosités est partout conservé, sauf en quelques points où la couche épithéliale manque et est remplacée par des amas de granulations sans noyaux ; dans un de ces amas, on arrive à colorer un bacille. Il n'y a de traces d'hémorrhagie dans aucun point du placenta.

5° *Observation d'Aviragnet et Laurent-Préfontaine* (1892).

Mère, enceinte de 7 mois environ, meurt de tuberculose généralisée.

Autopsie. — Tuberculose de tous les organes (poumons, méninges, foie, rate). Les reins, particulièrement pris, sont tous les deux parsemés de granulations tuberculeuses récentes et en nombre considérable. L'utérus présente quelques masses jaunâtres qui ressemblent à des tubercules caséifiés sans qu'il soit possible de l'affirmer d'une façon certaine. Le placenta est le siège de quelques points jaunes sans grand caractère.

Placenta. — Est inoculé dans le péritoine d'un cobaye qui meurt au bout de 2 mois 1/2 environ avec des lésions de tuberculose généralisée.

Fœtus. — Est absolument sain à l'œil nu et ne présente aucune altération dans ses différents organes. On introduit dans le péritoine d'un

jeune cobaye : *a*) une partie d'un des poumons ; *b*) une parcelle de la veine ombilicale au point où elle aborde le foie et un peu de substance hépatique attenant à la veine. *Le cobaye meurt plus de 3 mois après et à l'autopsie on constate une tuberculose généralisée.*

6° *Observation de Londe et Thiercelin* (1893).

Mère, 23 ans, atteinte de tuberculose cavitaire des poumons, accouche au commencement du 8° mois de la grossesse, d'un enfant pesant 1 kg. 850, extrêmement chétif, qui ne vit que 4 jours. Mère meurt 15 jours après l'accouchement du progrès de sa tuberculose. L'autopsie ne peut être faite.

Le *placenta* et les organes du *fœtus* qui fut autopsié aussitôt après sa mort *ne présentent aucune lésion macroscopique.* Mais il est aisé de trouver dans le foie, la rate et les reins de celui-ci de *nombreux bacilles de Koch.* Deux cm. cubes de sang, pris aussitôt après l'accouchement dans la veine ombilicale, sont injectés dans la cavité péritonéale d'un cobaye. Ce dernier meurt 3 mois après et présente sur le péritoine, dans le foie, les poumons, la rate et les reins des granulations tuberculeuses en quantité considérable.

7° *Observation de Londe* (1893).

Mère, âgée de 29 ans, meurt 7 jours après un avortement.

Autopsie. — Tuberculose pulmonaire ancienne; noyaux caséeux au sommet gauche; cavernes des deux côtés. Granulie péritonéale. Ulcérations intestinales multiples. Ulcérations végétantes au niveau du cæcum. Foie gros et gras d'un beau jaune. Rate grosse. Reins : substance corticale blanchâtre. Ulcérations sur l'épiglotte et l'un des replis aryténo-épiglottiques.

Fœtus. — Ne présente à l'autopsie *aucune altération macroscopique* des organes. Le *foie* et le *sang* du fœtus sont inoculés au cobaye presque immédiatement après l'accouchement. Le cobaye meurt 2 mois après présentant *au microscope de la tuberculose du poumon*, du *foie* et surtout de la *rate.* Deux cobayes, inoculés en même temps que le précédent, l'un avec le *placenta*, l'autre avec le *sang de la veine ombilicale*, sont tués le même jour que le premier. Tous ont *des lésions caractéristiques de tuberculose.*

8° *Observation de Schmorl et Kockel* (1894).

Mère, 25 ans, meurt de granulie.

Autopsie. — Tubercules caséeux de petit volume dans les ganglions rétro-péritonéaux et tuberculose miliaire aiguë dans les poumons, le corps thyroïde, le péritoine, la rate, les reins et le foie.

Placenta. — Noyaux blancs jaunâtres, irréguliers, du volume d'une tête d'épingle ou d'un pois. L'examen microscopique démontre l'existence de tubercules très nets avec bacilles.

Pas de bacilles dans le liquide amniotique.

Fœtus. — Encore renfermé dans l'utérus au moment de la mort; mesure 36 centimètres de long.

Autopsie. — Tous les ganglions lymphatiques paraissent normaux. La rate est volumineuse et sur le ligament hépato-duodénal se trouve un nodule grisâtre, gros comme un grain de millet.

L'inoculation, dans le péritoine de deux cobayes, de fragments de tous les organes, donne des résultats négatifs. *L'examen microscopique ne permet de trouver des tubercules dans aucun organe.* La recherche des bacilles dans les frottis des divers organes et dans les préparations des poumons, de la rate, des reins, des ganglions bronchiques et mésentériques reste négative. Par contre, dans les coupes du foie on trouve des *bacilles très nets*, situés presque tous dans le sang des capillaires. Quelques-uns cependant sont extra-vasculaires et siègent dans les espaces compris entre les parois des vaisseaux et les cellules hépatiques. D'autres sont trouvés dans le tissu péri-porte. Enfin on en rencontre un petit nombre dans le noyau du ligament hépato-duodénal qui n'est autre chose qu'un petit ganglion lymphatique tuberculeux. Les autres ganglions du hile du foie sont tout à fait normaux.

9° *Observation de Schmorl et Kockel* (1894).

Mère, 28 ans, meurt quelque jours après un avortement.

Autopsie. — Tuberculose cavitaire des poumons; pyopneumothorax; tubercules miliaires abondants dans la rate, le foie, les reins.

Placenta. — Renferme quelques rares tubercules microscopiques.

Fœtus. — Mesure 28 centimètres. Il ne présente *pas de lésions macroscopiques*. L'examen microscopique permet de découvrir quelques *bacilles* isolés dans les vaisseaux sanguins du foie.

10° *Observation de Bar et Rénon* (1895).

Mère, arrivée à la dernière période de la tuberculose pulmonaire (bacilles de Koch dans les crachats), accouche à terme d'un enfant mort dont on n'entendait plus les battements du cœur depuis la veille. On recueille, en exprimant le cordon, après l'avoir séché, quelques cm. cubes de sang noir qui sont injectés sous la peau de la paroi abdominale d'un cobaye.

A l'autopsie de l'enfant, pratiquée immédiatement, *les viscères paraissent sains*. Des préparations faites avec de la pulpe hépatique, splénique, pulmonaire, rénale, ne révèlent pas la présence de bacilles de Koch. Des fragments de foie, de poumons, réduits en bouillie, de la sérosité péritonéale, sont inoculés sous la peau abdominale de cobayes. Le cobaye inoculé avec le poumon reste indemne. Celui inoculé avec le foie meurt au bout de 2 mois. Il a un chancre d'inoculation et de la tuberculose du foie, de la rate et des poumons. On trouve des bacilles dans les lésions. Enfin le cobaye inoculé avec le sang de la veine ombilicale meurt au bout de 2 mois et présente des lésions tuberculeuses analogues aux précédentes avec bacilles de Koch.

Le *placenta*, soigneusement examiné, ne présente pas de lésions tuberculeuses apparentes.

11° *Observation de Bar et Rénon* (1895).

Mère présente de vastes cavernes dans les poumons et succombe 1 mois après l'accouchement. Pas d'autopsie.

Enfant naît vivant, mais il dépérit rapidement et meurt le 40° jour avec de la broncho-pneumonie. Au moment de la naissance on recueille du sang de la veine ombilicale et on injecte à 2 cobayes 5 cm. cubes sous la peau de l'abdomen. Un seul des 2 cobayes meurt avec un chancre d'inoculation et des lésions généralisées de tuberculose avec bacilles.

Le *placenta* semblait normal à l'examen macroscopique.

12° *Observation de Jens Bugge* (1896).

Mère, 39 ans, accouche d'une fillette très faible et meurt 4 jours plus tard.

Autopsie. — Cavernes aux deux sommets pulmonaires, tubercules caséeux et granulations grises dans le reste des poumons. Tubercules microscopiques nombreux dans le foie. Nombreuses ulcérations tuberculeuses dans l'iléon et le gros intestin. Tubercules avec bacilles dans les reins. A la tuberculose est associée une infection à staphylocoques.

L'*utérus* ne présente pas de lésions tuberculeuses. Le *placenta* n'est pas examiné.

Enfant. — Mort au bout de 30 heures.

Autopsie. — *Lésions macroscopiques dans aucun organe.* Des *bacilles* sont trouvés dans toutes les préparations du sang de la veine ombilicale. Il n'y a pas de *tubercules microscopiques dans les organes.* La recherche des bacilles reste négative pour les poumons, la rate, les reins. Dans une coupe du foie, *4 bacilles* sont trouvés côte à côte dans le sang d'un petit vaisseau.

Du sang de la veine ombilicale recueilli entre l'ombilic et le foie, un fragment du foie et un fragment de poumon, sont inoculés sous la peau de *3 cobayes qui tous deviennent tuberculeux.* Des bacilles sont trouvés dans leurs lésions.

II. — OBSERVATIONS AVEC LÉSIONS HISTOLOGIQUES TUBERCULEUSES

1° *Observation de Sabouraud* (1891).

Mère, atteinte de tuberculose pulmonaire (induration légère des deux sommets, avec quelques signes de ramollissement au sommet gauche), accouche à terme. Suites de couches régulières. Elle quitte le service le 11° jour après l'accouchement, sans que les lésions pulmonaires se soient modifiées. Elle meurt 2 mois après.

Autopsie. — Pas de cavernes pulmonaires, mais moitié supérieure des deux poumons est farcie de tubercules. Examen bacillaire du foie, de la rate et des reins demeure négatif. Il en est de même des mamelles et des organes génito-urinaires. La mort doit être mise sur le compte d'une *néphrite aiguë.*

Placenta. — Pas de lésions macroscopiques. Pas d'examen microscopique.

Enfant. — Née à terme; morte à 11 jours.

Autopsie. — Ne peut être complète par suite d'opposition. *Foie et rate* sont seuls examinés; mais la mort par asphyxie et les symptômes d'auscultation des trois derniers jours démontrent que les poumons aussi étaient atteints.

Foie et rate. — Sont criblés de tubercules. Les plus petits sont miliaires; les plus gros dans la rate atteignent 8 à 10 millimètres de diamètre. L'examen histologique montre bien que, pour ces gros tubercules, il ne s'agit point de la réunion d'un grand nombre de tubercules miliaires, mais d'un seul tubercule dont le centre unique est en dégénérescence granuleuse et le pourtour, chargé *de bacilles*, en prolifération très active.

Dans la *rate* il existe plus de *bacilles* qu'on ne trouve de bactéridies dans une rate charbonneuse.

2° *Observation de F. Lehmann* (1894).

Mère, 40 ans, tuberculeuse, accouche à terme et meurt 2 jours après.

Autopsie. — Outre d'anciennes lésions de tuberculose pulmonaire, on constate une éruption de granulations miliaires sur les poumons et de la méningite tuberculeuse. *Péritoine, utérus* et *placenta* ne présentent pas macroscopiquement de lésions tuberculeuses. Pas d'examen microscopique du *placenta*.

Enfant. — Meurt au bout de 24 heures.

Autopsie. — Les deux *plèvres* et le *péricarde* contiennent plusieurs centimètres cubes de liquide séreux. Sur le péricarde quelques hémorrhagies punctiformes. Dans la paroi du ventricule gauche, foyer jaunâtre, bien circonscrit, du volume d'une tête d'épingle. Valvules intactes. Les *ganglions aortiques*, du volume d'une lentille ou d'un pois, sont jaunâtres et granuleux sur la coupe. Les *poumons* sont pleins d'air et surnagent. Sur les plèvres et dans les deux poumons on trouve un grand nombre de granulations d'un volume variant de celui d'une granulation submiliaire à celui d'une tête d'épingle : les plus petites sont grises; les plus grosses sont jaunâtres. Dans quelques régions où les nodules sont plus rapprochés, le tissu pulmonaire intermédiaire est privé d'air. Les *ganglions bronchiques*, comme les ganglions aortiques, sont hypertrophiés et granuleux sur la coupe. Le *péritoine* est partout lisse et sain. Le *foie*, d'un rouge sombre, est farci de granulations du volume d'une pointe d'épingle à celui d'une granulation miliaire. Elles sont parfois confluentes, et sont aussi abondantes à la surface que dans la profondeur de l'organe. La *rate* (4 cm. × 3 × 1 1/2) présente la même abondance de granulations. Les *ganglions du hile du foie et du mésentère* présentent les mêmes caractères que les ganglions bronchiques. Au-dessous de l'estomac, en avant de la colonne vertébrale, il y a un gros paquet de ganglions hypertrophiés et jaunâtres. Le *rein gauche*

contient une petite granulation jaunâtre. Le rein droit est macroscopiquement sain. Les *capsules surrénales*, le *cerveau* et les *méninges* ne présentent rien d'anormal.

L'examen microscopique du foie, de la rate et des poumons démontre dans tous ces organes l'existence de tubercules typiques d'âges différents. Les *bacilles* sont très nombreux au sein des granulations.

3° *Observation de Schmorl et Kockel* (1894).

Mère, atteinte de tuberculose pulmonaire, meurt 4 jours après l'accouchement.

Autopsie. — En plus de la tuberculose pulmonaire on trouve une endométrite caséeuse de toute la muqueuse.

Enfant. — Meurt à 12 jours.

Autopsie. — Caséification presque totale des capsules surrénales. Au microscope, leur partie centrale est granuleuse, sans noyaux ni structure et en partie crétacée. A la périphérie, granulations tuberculeuses avec cellules géantes et *rares bacilles. Ganglions lymphatiques* et *autres organes* normaux. Un fragment du foie, inoculé à un cobaye, ne détermine pas de lésions tuberculeuses.

4° *Observation de Honl, Yvan* (1895).

Enfant. — Meurt à 15 jours.

Autopsie. — *Foie, rate* et *poumons* renferment des tubercules miliaires caséeux typiques. *Très nombreux bacilles de Koch* sont trouvés dans les granulations ainsi que dans les vaisseaux.

Mère. — Après accouchement, est admise à l'hôpital avec le diagnostic d'infiltration tuberculeuse des poumons.

5° *Observation de M. Ausset* (1896).

Mère, 29 ans, tuberculeuse à la dernière période (poumon droit) accouche à terme d'un fœtus du sexe masculin paraissant sain, mais ne pesant que 1 980 grammes.

Enfant. — A 3 jours est pris de diarrhée et succombe.

Autopsie. — *Foie* est dur, parsemé de granulations, les unes jaunâtres, les autres grises beaucoup plus fines. Dans la *rate*, quelques granulations grises. Dans les *poumons*, quelques rares tubercules caséeux. *Ganglions trachéo-bronchiques*, *mésentériques* et *sus-hépatiques* sont très tuméfiés.

A l'examen microscopique des coupes du *foie* on constate la dégénérescence, la fonte absolue de tout l'élément noble de l'organe, et des *bacilles tuberculeux* au niveau des nodules.

6° *Observation de M. Ausset* (1896).

Mère, 19 ans, avorte au 7° mois de sa grossesse d'un fœtus pesant 1 510 grammes. Est atteinte de tuberculose pulmonaire très avancée; est déjà cachectique.

Fœtus. — Est autopsié quelques heures après l'expulsion. Au niveau *du foie*, gros nodules tuberculeux, dont quelques-uns sont déjà en voie de transformation caséeuse. *Rate* est normale. *Poumons* sont sains. *Reins*

sont parsemés de petites granulations grises. *Capsule surrénale* droite est aussi tuberculeuse.

Les *examens histologique* et *bactériologique* ont démontré la *présence du bacille de Koch* dans ces diverses lésions.

7° *Observation de M. A. Oustinoff* (1897).

L'auteur rapporte l'observation d'un nouveau-né, qui a succombé à l'âge de 3 semaines, après avoir présenté de la faiblesse et une fièvre de 38°,5.

A l'autopsie on constate que le *foie* est farci de tubercules. Près *du hile*, les ganglions tuberculeux ont le volume d'une noix. Quelques tubercules dans les *poumons* et aussi dans le *voile du palais*. La *rate* est couverte de tubercules et a l'aspect marbré.

A l'examen histologique, les tubercules du foie contiennent un grand nombre de *bacilles de Koch*. Il y en a aussi dans les capillaires hépatiques.

8° *Observation personnelle.*

Tuberculose pulmonaire; grossesse; accouchement spontané prématuré; mort de la mère; mort de l'enfant.

Mme Marie Couc..., domestique, âgée de 40 ans, entre à l'hôpital Saint-André le 31 mai 1897.

Antécédents héréditaires. — Mère morte à 71 ans de pneumonie. Père mort d'accident à l'âge de 45 ans. Cinq frères ou sœurs, dont un mort de tuberculose pulmonaire; les quatre autres (3 sœurs et 1 frère) sont en bonne santé.

Antécédents personnels. — A l'âge de 4 ans, affection pulmonaire aiguë (broncho-pneumonie?). Réglée à 12 ans; menstruation régulière. A eu 3 enfants; le dernier est âgé de 6 ans; tous sont bien portants. Suites de couches toujours normales. Pas d'autres maladies. Pas d'excès de boissons. Réglée une quinzaine de jours avant son entrée à l'hôpital, la malade n'a plus vu revenir ses menstrues.

Maladie actuelle. — Vers le milieu du mois de mai 1897, la malade éprouve de violentes douleurs dans tout le membre inférieur gauche, qui n'est d'ailleurs ni augmenté de volume, ni douloureux à la pression. La persistance de ces douleurs engage la malade à entrer à l'hôpital le 31 mai 1897. Elle est maigre, et tousse et crache un peu, principalement le matin. A l'hôpital les douleurs du membre inférieur gauche se calment légèrement, mais la toux et l'expectoration augmentent et le *10 novembre*, au moment où nous voyons la malade, nous la trouvons dans l'état suivant :

État général mauvais. Amaigrissement considérable. Perte complète des forces. Diminution très accentuée des masses musculaires. Pommettes saillantes; joues creuses. Sueurs nocturnes abondantes.

Appareil respiratoire. — Toux très fréquente. Expectoration muco-purulente peu abondante. Dyspnée considérable, exagérée par les mouvements, la parole, la toux. Pas de point de côté, mais douleur légère

à la pression des 1er, 2e et 3e espaces intercostaux droits et gauches.

L'examen de la poitrine permet de constater les symptômes qui suivent :

En avant. — Pas de déformation de la cage thoracique, en dehors de l'amaigrissement déjà signalé. Dépression des espaces intercostaux. *A droite :* submatité au niveau du second et du 3e espaces intercostaux; sonorité normale au-dessous. Vibrations thoraciques diminuées au niveau des deux premiers espaces intercostaux, normales plus bas. Respiration soufflante, surtout pendant l'expiration qui est très prolongée, dans les trois premiers espaces intercostaux. Dans la même région râles cavernuleux et muqueux nombreux, légère bronchophonie et pectoriloquie aphone incomplète. Au-dessous le murmure respiratoire est rude, mais il n'y a pas de râles. *A gauche :* submatité dans les deux premiers espaces intercostaux; sonorité normale au-dessous. Vibrations thoraciques diminuées dans la région submate, normales plus bas. Rudesse respiratoire, expiration prolongée et nombreux râles muqueux gros et petits dans les deux premiers espaces intercostaux. Au-dessous respiration à peu près normale, sans râles ni craquements. Légère bronchophonie au sommet. Pas de pectoriloquie aphone.

En arrière. A droite : submatité dans la fosse sus-épineuse et la moitié supérieure de la fosse sous-épineuse; sonorité normale au-dessous jusqu'à la base du poumon. Vibrations thoraciques légèrement diminuées dans la fosse sus-épineuse, normales plus bas. Expiration soufflante et prolongée et râles muqueux nombreux dans la fosse sus-épineuse et la moitié supérieure de la fosse sous-épineuse; au-dessous, rudesse respiratoire, mais ni râles, ni craquements. Ni bronchophonie ni pectoriloquie aphone. *A gauche :* légère submatité dans la fosse sus-épineuse; sonorité normale au-dessous. Vibrations thoraciques normales dans toute l'étendue du poumon. Diminution du murmure respiratoire et expiration prolongée dans la fosse sus-épineuse et la moitié supérieure de la fosse sous-épineuse. Pas de râles; quelques craquements secs à la suite des efforts de toux au niveau de la fosse sus-épineuse.

Appareil circulatoire. — Pas de déformation de la région précordiale; pas de douleur; pas d'angoisse cardiaque. Pointe bat dans le 5e espace intercostal gauche à 1 centimètre en dedans de la ligne mamelonnaire. Pas d'augmentation de la zone de matité précordiale. Pas de souffles, ni de bruits anormaux à l'auscultation des différents orifices du cœur.

Pouls régulier, mais un peu faible (72 pulsations). Artères radiales, temporales, fémorales souples.

Tube digestif. — Appétit presque nul. Pas de troubles dyspeptiques notables après les repas : pas de ballonnement épigastrique, mais quelques renvois gazeux. Vomissements rares et toujours provoqués par les quintes de toux. Quelques débâcles diarrhéiques; pendant ces périodes, selles quelquefois glaireuses. Pas de douleurs abdominales spontanées.

Foie. — N'est douloureux ni spontanément ni à la pression. Matité hépatique un peu augmentée : sa limite inférieure est située à 2 centimètres au-dessous du rebord costal. Ses dimensions sont : sur la ligne médiane, 4 centimètres; sur la ligne mamelonnaire, 11 cm. 1/2; sur la ligne axillaire, 15 centimètres.

Rate. — N'est pas augmentée de volume.

Appareil urinaire. — Mictions un peu augmentées de fréquence. Quantité moyenne des urines normale. Pas d'albumine.

Appareil génital. — Règles sont supprimées depuis vers le milieu du mois de mai (la malade ne peut pas donner exactement l'époque de ses dernières règles), c'est-à-dire depuis un peu plus de 5 mois. Augmentation considérable du volume de l'utérus qui remonte jusqu'au niveau de l'ombilic. Mouvements du fœtus sont perçus par la malade depuis environ 1 mois. La palpation permet de les sentir très facilement. Les bruits du cœur fœtal s'entendent très nettement un peu à gauche de la ligne médiane. Pertes blanches abondantes. Rien d'anormal dans le cours de la grossesse.

Seins flasques, non douloureux; pas la moindre sécrétion.

Système nerveux. — Rien d'important à signaler. Pas de stigmates hystériques. Douleurs vagues dans le membre inférieur gauche, très légèrement œdématié au niveau des malléoles.

Organes des sens. — Rien d'anormal.

Peau. — Rien à signaler.

Fièvre. — Vespérale constante, mais peu élevée.

Dans les jours qui suivent; les lésions de tuberculose s'aggravent rapidement; des cavernes se forment; la dyspnée devient très intense; les forces achèvent de disparaître; la diarrhée revient plus fréquemment annonçant des localisations tuberculeuses sur l'intestin; la fièvre persiste; bref la cachexie arrive rapidement. La gravité de la situation de la mère fait surgir la question de la possibilité et de l'utilité d'une intervention destinée à sauver l'enfant dont les mouvements et les bruits du cœur sont malgré tout parfaitement perçus.

La solution de cette question est donnée par la malade elle-même qui accouche spontanément d'un enfant vivant le 8 décembre 1897.

La *mère* succombe le 11 décembre 1897.

L'*autopsie* est faite le 13 décembre, environ 36 heures après la mort. Elle donne les résultats suivants .

Appareil respiratoire. — Les deux poumons présentent à peu près le même aspect : cavernes du volume d'un œuf de pigeon à celui d'un œuf de poule dans le lobe supérieur des deux côtés et le lobe moyen droit. Cavernules et tubercules caséeux volumineux dans l'intervalle des grosses cavernes et dans la moitié supérieure des lobes inférieurs droit et gauche. Granulations jaunes et grises disséminées un peu partout. Épaississement des plèvres et adhérence presque complète des deux poumons à la paroi thoracique. Pas de lésions tuberculeuses du larynx.

Cœur et vaisseaux. — Petite quantité de sérosité citrine dans le péricarde. Pas traces de péricardite ancienne ou récente. Pas de plaques de frottement. Cœur de volume à peu près normal, mou, flasque, de couleur feuille morte. Pas de lésions orificielles et valvulaires. Pas trace d'athérome. Aorte saine.

Foie. — Augmenté de poids : 2 210 grammes. Coloration générale de la surface pâle, avec îlots foncés donnant à l'organe un aspect marbré. En 4 ou 5 points, granulations jaunâtres pâles de nature tuberculeuse, mesurant de 2 à 4 millimètres de diamètre. A la coupe on constate une diminution très notable de la consistance du parenchyme hépatique. Sur la surface de section le tissu est pâle, jaunâtre et présente un aspect légèrement muscade. On trouve, disséminés un peu partout, un grand nombre de granulations jaunâtres dont quelques-unes ont le volume d'une assez grosse tête d'épingle, mais dont la plupart sont plus petites. Certaines ont dans leur centre un point jaune verdâtre indiquant la présence d'un canalicule biliaire et leur siège sur les voies biliaires. La membrane d'enveloppe du foie n'est pas épaissie. Il n'y a pas de cirrhose. La bile a son aspect normal. Pas de calculs dans la vésicule.

Rate. — Elle est un peu augmentée de volume et pèse 280 grammes. On ne voit pas de granulations tuberculeuses à sa surface. Sur la coupe on constate l'existence de quelques granulations jaunâtres, arrondies, du volume d'un grain de mil. Coloration et consistance de la rate normales.

Tube digestif. Estomac. — Rien d'anormal.

Intestin. — Très nombreuses ulcérations tuberculeuses sur toute l'extrémité inférieure de l'intestin grêle dans l'étendue d'environ 1 m. 50. Les unes sont annulaires; les autres ont le siège et l'étendue des plaques de Peyer; d'autres sont lenticulaires; quelques-unes enfin sont plus étendues, irrégulières, polycycliques et formées vraisemblablement par la fusion de plusieurs ulcérations plus petites.

Ganglions mésentériques volumineux, parfois caséeux. Lymphangite tuberculeuse sur l'intestin au pourtour des ulcérations et sur le mésentère. Pas d'ulcérations sur le gros intestin. Pas de péritonite tuberculeuse.

Reins, gauche : 140 grammes. Capsule se détache facilement. Pas de granulations tuberculeuses visibles à la surface de l'organe. A la coupe le parenchyme rénal est pâle; mais le rapport d'épaisseur des deux substances corticale et médullaire est bien conservé. Quelques rares granulations jaunâtres dans l'épaisseur de la substance corticale; — *droit :* 120 grammes. Même aspect que le précédent. Rares granulations dans la substance corticale.

Organes génitaux. — Ovaires sains. Trompes intactes : pas la moindre nodosité. Utérus : poids, 595 grammes. Macroscopiquement on ne voit de lésions tuberculeuses ni sur la surface extérieure, ni à la surface interne, ni sur la coupe de la paroi utérine.

Moelle épinière et méninges saines à l'œil nu.

L'*examen microscopique*, sur lequel nous n'insisterons pas, démontre, outre les lésions histologiques vulgaires de la tuberculose, l'existence d'un grand nombre de bacilles tuberculeux dans les poumons, dans les tubercules du foie, des reins, de la rate et au niveau des ulcérations intestinales. Dans les ovaires, les trompes et les parois de l'utérus, on ne trouve ni tubercules, ni bacilles.

Enfant. — Du sexe féminin, est séparée de sa mère aussitôt après sa naissance et placée dans une couveuse. Elle est transportée à l'Hôpital des Enfants le 12 décembre 1897. Elle n'a pas d'ictère, ne présente rien à l'auscultation et pèse 1 kg. 225. A sa naissance elle pesait 1 kg. 250. Les jours qui suivent elle pèse, le 18 décembre, 1 kg. 200; le 25 décembre, 1 kg. 175; le 1er janvier 1898, 1 kg. 175. Elle meurt le 4 janvier, sans avoir présenté la veille aucun symptôme pouvant attirer plus particulièrement l'attention, et notamment sans dyspnée.

Autopsie. — Elle est faite le 5 janvier. Le péritoine contient une très faible quantité de liquide légèrement louche, mais pas de granulations tuberculeuses. Les ganglions mésentériques sont un peu volumineux et d'aspect caséeux. Le tube digestif est tout à fait intact : pas de granulations tuberculeuses; pas d'ulcérations intestinales.

Foie. — La surface et la section de l'organe ont une coloration rouge brun un peu plus foncée qu'à l'état normal. A la surface du foie existe un semis très abondant de grains jaunâtres, les uns véritablement punctiformes, les autres un peu plus étendus et mesurant de 1 à 2 millimètres de diamètre. Au milieu d'eux se trouvent quelques granulations jaunes, arrondies, peu ou pas saillantes, de 3 à 4 millimètres de diamètre. La coupe de l'organe présente partout un aspect absolument identique, avec cette différence cependant que quelques granulations tuberculeuses sont plus volumineuses et mesurent de 4 à 5 millimètres de diamètre. Les ganglions du hile sont très hypertrophiés et d'aspect caséeux.

Rate. — Elle est littéralement farcie de granulations punctiformes confluentes, ou laissant parfois entre elles l'espace de 1 à 2 millimètres. Elles sont jaunâtres, arrondies, peu ou pas saillantes. Leur diamètre ne dépasse pas 1 millimètre ou 1 millimètre 1/2. De loin en loin cependant il y a quelques granulations plus volumineuses, jaunes, légèrement saillantes, de 3 à 4 millimètres de diamètre. Sur la coupe, même aspect des lésions, même confluence des granulations.

Poumons. — Des granulations tuberculeuses grises, transparentes, arrondies, de 1 à 2 millimètres de diamètre, sont disséminées dans les deux poumons en nombre très peu considérable, relativement à la confluence des tubercules du foie et de la rate. De plus, leur couleur est grisâtre, contrairement à celles du foie et de la rate qui sont jaunâtres, quelquefois franchement jaunes, qui, par conséquent, ont déjà subi le processus de caséification. Ganglions bronchiques tuberculeux.

Reins. — Ils sont lobulés ; mais ne présentent pas de granulations nettement visibles à l'œil nu.

Cœur. — Rien d'anormal à l'œil nu.

Utérus, trompes, ovaires. — Pas de lésions macroscopiques.

Système nerveux (cerveau, moelle, méninges). Pas de lésions visibles à l'œil nu.

Inoculation sous-cutanée de 3 lapins avec des fragments de *foie*, de *rate* et de *poumon*.

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Foie. — Les tubercules sont excessivement nombreux : sur l'étendue du champ microscopique embrassé avec l'objectif n° 2 à long foyer du microscope de Leitz on compte toujours plusieurs granulations, quelquefois 6, 8 et même 10 et 12. Elles sont situées soit à la périphérie du lobule, rarement dans l'espace de Kiernan lui-même, plus souvent sur ses limites ou le long des fissures interlobulaires, soit dans le lobule, mais exceptionnellement dans son centre en contact avec la veine sus-hépatique. Leur volume est des plus variables.

Les plus petites sont formées d'un petit groupe de cellules épithélioïdes, entre lesquelles sont quelques leucocytes, mais sans trace de dégénérescence caséeuse. Les autres sont plus volumineuses; leur centre est complètement caséifié. A leur périphérie se trouve une couronne de cellules épithélioïdes et de cellules lymphoïdes. Quelques cellules épithélioïdes contiennent 2 et 3 noyaux, mais nulle part, soit dans les tubercules non caséifiés soit dans les tubercules caséeux, on ne trouve de cellules géantes proprement dites. Les tubercules non caséifiés renferment un très grand nombre de bacilles; mais dans les granulations caséeuses leur abondance est prodigieuse et telle qu'on n'en rencontre pas davantage dans les tuberculoses les plus virulentes des poules. Un grossissement moyen (Leitz, objectif 4, oculaire 3) permet déjà de les voir sous l'apparence d'une teinte rosée finement pointillée. Avec un fort grossissement ils sont enchevêtrés en tous sens à la façon des cultures pures. (Planche XV, fig. 2).

Rate. — Les tubercules sont plus volumineux, un peu plus étendus, peut-être plus nombreux encore, en tout cas plus rapprochés que dans le foie, si bien que dans beaucoup de points ils sont confondus sur leurs bords et que dans les endroits où cette fusion n'a pas lieu, on ne trouve que de très minces bandes de tissu splénique. Ils sont tous ou presque tous caséifiés à leur centre. Ils contiennent la même quantité de bacilles que ceux du foie. Il n'y a pas de cellules géantes. (Planche XV, fig. 3).

Reins. — Les granulations tuberculeuses sont très rares. Elles siègent dans la substance corticale ou à la limite des deux substances. Elles ont leur centre caséifié et renferment la même quantité de bacilles que le foie et la rate. On ne trouve pas de cellules géantes.

Poumons. — Les granulations tuberculeuses sont très espacées. A leur niveau les parois alvéolaires sont épaissies par infiltration cellulaire. Au centre des plus gros tubercules, les alvéoles sont dilatés et remplis par une masse granuleuse qui, en les distendant, comprime et aplatit parfois complètement les alvéoles voisins. Ces masses sont composées de granulations opaques au milieu desquelles sont situées d'abondantes cellules tantôt nécrosées et privées de noyau colorable, tantôt pourvues encore de leur noyau. Dans les alvéoles de la périphérie, on trouve quelques leucocytes et quelques grosses cellules endothéliales desquamées. La quantité des bacilles tuberculeux contenus dans ces lésions est aussi grande que dans le foie et la rate. (Planche XV, fig. 1).

Cœur. — *Macroscopiquement* il ne présente pas de lésions. Il est divisé en deux parties par une section parallèle à la cloison ventriculaire et passant à gauche de celle-ci. Une portion de la paroi ventriculaire gauche est incluse dans la paraffine et débitée en coupes. Le cœur droit en totalité est aussi débité en coupes à direction perpendiculaire à la cloison interventriculaire. Sur une préparation ainsi faite on a la cavité du ventricule droit limitée d'un côté par la paroi du ventriculaire, de l'autre par la cloison cardiaque, la cavité de l'oreillette, une grande partie de la portion ascendante de l'aorte moins son origine, et une section presque perpendiculaire de l'artère pulmonaire située dans la concavité de la crosse aortique.

Sur le trajet des gros vaisseaux, dans la concavité de la crosse de l'aorte, se trouve sur la coupe un petit ganglion lymphatique tuberculeux. Les lésions qu'il présente sont caractérisées par des amas de cellules épithélioïdes sans cellules géantes. La partie centrale de ces îlots épithélioïdes est caséeuse; la partie périphérique est infiltrée de cellules lymphoïdes. De très nombreux bacilles tuberculeux existent dans ces lésions.

A l'extrémité inférieure du ventricule droit, entre les colonnes charnues du cœur, fait saillie une petite granulation tuberculeuse irrégulièrement arrondie, d'environ 1 millimètre de diamètre. Elle est sessile, sa surface libre est convexe et lisse. Elle est située dans une cavité close formé par les insertions des faisceaux musculaires des colonnes charnues, mais elle ne la remplit que très incomplètement, et dans toute sa partie libre, c'est-à-dire sur les trois quarts environ de sa circonférence elle est entourée par un assez large espace vide. La région superficielle est constituée par une bande de substance caséeuse qui arrive jusqu'à la surface libre du tubercule et s'étend latéralement dans toute la partie convexe de la granulation. Elle est peu épaisse et profondément elle est limitée par une zone de cellules épithélioïdes et de cellules lymphoïdes qui dissocient les fibres musculaires les plus voisines. A l'aide d'un fort grossissement on constate que la zone caséeuse présente superficiellement une surface lisse et nette, où l'on distingue quelques cellules endothéliales. L'amas caséeux est constitué par des

granulations irrégulières opaques colorées en rouge par l'éosine, des blocs arrondis plus volumineux dépourvus de noyaux et représentant des cellules nécrosées, par quelques tractus filamenteux opaques parcourant le champ microscopique et s'anastomosant entre eux, enfin par quelques rares lymphocytes à noyau fortement coloré et de nombreux débris de noyaux prenant les réactifs nucléaires. Tout autour de l'amas caséeux, profondément et latéralement, existent des cellules épithélioïdes d'abord mal limitées, à noyau peu coloré, puis de plus en plus nettes et mélangées avec un grand nombre de cellules lymphoïdes. Plus extérieurement on ne trouve que des lymphocytes et des leucocytes multinucléés dissociant les fibres musculaires, atrophiant et détruisant même celles qui sont le plus directement en contact avec le processus tuberculeux. Sur les parties latérales du tubercule, immédiatement au-dessous des cellules endothéliales de l'endocarde légèrement gonflées, se trouve une nappe de plusieurs couches de cellules lymphoïdes, diminuant de plus en plus pour disparaître bientôt dans l'interstice des fibres musculaires.

Les bacilles de Koch sont excessivement abondants dans cette granulation. A l'aide d'un faible grossissement on les voit sous l'aspect de deux zones roses bien distinctes : une première zone lenticulaire située dans la portion la plus saillante et la plus superficielle de la masse caséeuse; une deuxième zone formant une mince bande rosée placée tout autour de l'amas caséeux dans la région des cellules épithélioïdes et lymphoïdes. Les deux zones sont séparées par une bande où le rose a disparu. Avec un fort grossissement et surtout à l'aide de l'immersion de Zeiss, on constate que les zones rosées sont le siège d'une quantité considérable de bacilles, tandis qu'ils sont rares dans la zone blanche intermédiaire. Profondément ils deviennent de moins en moins abondants et disparaissent avec la zone d'infiltration lymphoïde et leucocytique. Ils sont intra- et extra-cellulaires. (Planche XV, fig. 4).

On ne trouve d'autres tubercules ni dans le myocarde, ni sur le péricarde, ni dans le cœur droit, ni dans le cœur gauche.

Placenta. — Dans les préparations histologiques du placenta, faites dans des points très différents, on trouve un assez grand nombre de granulations tuberculeuses, les unes non caséifiées, les autres caséeuses dans leur centre. Dans les masses tuberculeuses sont englobées des villosités choriales, quelquefois peu altérées et encore reconnaissables, d'autres fois très modifiées et perdues dans les portions caséeuses des tubercules. On y voit quelques cellules géantes. Les bacilles de Koch y sont nombreux, mais leur abondance est loin d'être comparable à celle des lésions de l'enfant.

Inoculations. — *Trois lapins*, inoculés avec des fragments de *foie*, de *rate*, de *poumon*, meurent de tuberculose généralisée avec nombreux *bacilles* dans les lésions.

L'inoculation d'un fragment de *placenta* est faite le 8 décembre 1897,

sous la peau du flanc d'un cobaye. L'animal est sacrifié le 16 février 1898. Il présente un chancre d'inoculation, une grosse masse ganglionnaire dans l'aine correspondante, des ganglions du volume d'un petit pois dans les creux axillaires et dans l'aine du côté opposé à l'inoculation. La rate est très augmentée de volume et contient de très nombreux tubercules caséeux. Dans le *foie* sont disséminés de nombreux tubercules jaunes caséeux. Dans les poumons existent de très nombreux tubercules gris semi-transparents et quelques tubercules jaunes. Les reins paraissent sains. On trouve de nombreux *bacilles* dans toutes ces lésions.

Deux centimètres cubes *du sang du cordon* sont injectés dans la cavité péritonéale d'un cobaye, le 8 décembre 1897. Pendant longtemps l'animal paraît très bien se porter, aussi avions-nous cru pouvoir dire, au moment de notre communication au Congrès de Montpellier, que l'inoculation était restée négative. Depuis l'animal maigrit et meurt le 29 octobre 1898. A son autopsie, on trouve de la tuberculose péritonéale, de la tuberculose des ganglions mésentériques dont le volume varie de celui d'une lentille à celui d'une petite cerise, de la tuberculose caséeuse du foie, de la rate, et des poumons. Toutes ces lésions contiennent des *bacilles* de Koch.

En résumé, une femme atteinte de tuberculose pulmonaire au troisième degré, et enceinte de 7 mois environ, accouche spontanément d'un enfant vivant. Elle meurt 5 jours après l'accouchement. A l'autopsie, outre les lésions ordinaires de la tuberculose cavitaire des poumons, on trouve de nombreuses ulcérations intestinales, et des tubercules miliaires, très nombreux dans le foie, moins abondants dans la rate et les reins. L'utérus, les trompes et les ovaires ne présentent pas de lésions tuberculeuses. Les bacilles de Koch abondent dans toutes ces lésions.

Le *placenta*, inoculé au cobaye, détermine une tuberculose généralisée. Examiné microscopiquement, il présente un grand nombre de tubercules, caséeux pour la plupart, et contenant de nombreux *bacilles de Koch*.

L'inoculation intra-péritonéale de *2 cm. cubes du sang du cordon* détermine la mort du cobaye avec lésions de tuberculose généralisée et présence de bacilles dans les tubercules.

L'enfant, placé dans une couveuse, vit 26 jours, mais il ne cesse de diminuer de poids depuis sa naissance jusqu'à sa mort. A l'autopsie, on trouve dans le foie et la rate des tubercules presque tous caséeux, excessivement confluents; dans les poumons des granulations grises, semi-transparentes en petit nombre; dans les reins quelques rares tubercules situés dans la substance corticale; dans le ventricule droit une nodosité tuberculeuse endocardique; dans les ganglions bronchiques, hépatiques, aortiques, des tubercules caséeux. Dans toutes ces lésions existent des bacilles de Koch en nombre si considérable qu'on

ne peut les comparer qu'à ce qui a lieu dans les tuberculoses aviaires les plus virulentes. Le tube digestif est absolument sain.

Inoculés à des lapins, des fragments de foie, de rate, de poumon, ont provoqué de la tuberculose généralisée.

Malgré la survie de 26 jours de l'enfant, nous croyons pouvoir affirmer qu'il s'agit là d'un cas de tuberculose congénitale, autrement dit d'un cas de transmission directe, intra-placentaire, du bacille de Koch de la mère à son enfant. Plusieurs raisons nous paraissent démontrer l'exactitude de cette opinion. C'est, en premier lieu, l'existence dans le placenta de nombreux tubercules, riches en bacilles de Koch, qui, envahissant les villosités choriales, entament les vaisseaux sanguins de ces villosités et se trouvent ainsi constamment balayés par la circulation fœtale. C'est, en second lieu, la présence de bacilles tuberculeux dans le sang du cordon ombilical. C'est, en troisième lieu, la distribution même des tubercules chez l'enfant, qui, extrêmement nombreux dans le foie et la rate, sont relativement rares dans les poumons. Dans le cas d'une infection pulmonaire extra-utérine, c'est la distribution inverse qui serait observée : nombreuses dans les poumons, les granulations seraient plus rares ou absentes dans le foie. L'intégrité absolue du tube digestif semble faire rejeter l'hypothèse d'une infection extra-utérine par la voie digestive. En second lieu, on pourrait peut-être invoquer encore en faveur de notre opinion la diminution constante du poids de l'enfant, de sa naissance jusqu'à sa mort. Mais ce fait, qui semble démontrer qne l'enfant était déjà malade en naissant, n'a pas la valeur des précédents ; aussi n'insisterons-nous pas.

De la lecture des observations qui précèdent ressort tout d'abord que le nombre des cas précis de transmission des bacilles tuberculeux de la mère à l'enfant est des plus restreints. Sans doute, parmi les cas que nous avons volontairement laissés de côté il y en a quelques-uns, comme celui de Charrin, qui très probablement sont des exemples d'hérédité parasitaire de la tuberculose; sans doute aussi quelques-uns ont dû passer inaperçus soit que les viscères n'aient pas été examinés, soit qu'aucune lésion macroscopique n'ait attiré l'attention des auteurs; mais même en tenant compte de tous ces facteurs, on est obligé de reconnaître que ce mode d'hérédité est très rare.

Si l'on veut bien réfléchir aux conditions d'existence du bacille de Koch et au mode de développement des lésions qu'il détermine, il sera facile d'expliquer cette rareté de l'hérédité parasitaire de la tuberculose. Le bacille tuberculeux

ne séjourne pas dans le liquide sanguin, il n'y a pas, en d'autres termes, de septicémie tuberculeuse. Il peut y arriver quelquefois, soit par suite d'ouverture d'un foyer tuberculeux dans un vaisseau voisin, soit par l'intermédiaire du système lymphatique, mais il ne tarde pas à se fixer dans les tissus et à déterminer des symptômes très variables suivant son abondance, suivant sa virulence et suivant son siège. Or beaucoup de foyers tuberculeux, même des foyers tuberculeux pulmonaires, restent très longtemps, souvent même toujours, locaux. D'autres laissent échapper quelques rares bacilles qui vont coloniser soit dans les reins, soit dans les testicules, soit dans d'autres organes. Ces cas ne sont pas exceptionnels dans le cours de la tuberculose pulmonaire et chacun sait qu'au moment des autopsies des phtisiques on trouve souvent quelques granulations tuberculeuses dans tel ou tel viscère. D'autres fois enfin, le sang transporte un grand nombre de bacilles qui vont se disséminer un peu partout et déterminer la granulie.

A priori, il est évident qu'un organe quel qu'il soit aura d'autant plus de chances d'être infecté que le nombre de bacilles charriés par le sang sera plus considérable. Or dans le cas de grossesse, le placenta se trouve soumis aux mêmes règles que les autres organes. Il s'ensuivra donc que c'est aussi dans les cas de granulie qu'il aura le plus de chances d'être tuberculisé.

Les faits confirment amplement cette vue théorique. Dans les observations où l'autopsie de la mère a été faite avec soin, nous trouvons en effet, pour le deuxième groupe de faits, un cas où il existait seulement des lésions pulmonaires, un cas où il y avait de l'endométrite et deux cas avec tuberculose miliaire généralisée aux méninges ou à la plupart des organes (observation personnelle). Dans quatre cas il n'y a pas eu d'autopsie de la mère. Dans le premier groupe d'observations, sur 12 cas, nous trouvons 7 cas de tuberculose miliaire, un cas où l'auteur, très peu précis (observation d'Armanni), parle seulement de tuberculose chronique et enfin 4 cas sans autopsie.

L'âge de la grossesse paraît avoir une certaine impor-

tance au point de vue de l'hérédité parasitaire de la tuberculose. Dans nos observations, le plus jeune des fœtus avait 5 mois, c'est celui de l'observation de MM. Landouzy et H. Martin. A partir de cette époque, tous les âges sont représentés, mais il résulte de l'étude des faits que nous avons rassemblés que dans la moitié des cas la grossesse est arrivée à terme. Il en résulte aussi que, sauf dans une des observations de M. Ausset et dans notre observation personnelle, les fœtus porteurs de tubercules apparents macroscopiquement sont toujours nés à terme, ou très près du terme, tandis que 3 fois seulement sur 12, dans le premier groupe de cas, la grossesse a atteint sa durée normale. A quoi faut-il attribuer cette absence de lésions tuberculeuses chez les fœtus nés avant le 5e mois de la grossesse? Peut-être doit-on accuser le défaut d'examen des fœtus très jeunes; peut-être aussi les conditions de la circulation à cet âge doivent-elles entrer en jeu. Enfin, il est certain que, toutes choses égales d'ailleurs, plus un placenta reçoit de sang, plus il est volumineux, et plus il a des chances de s'infecter; autre raison qui ne doit peut-être pas être tout à fait négligée.

Le mode de passage des bacilles à travers le placenta n'est pas parfaitement déterminé. Il est certain que dans beaucoup de cas, sinon dans tous, il y a d'abord colonisation tuberculeuse dans le placenta maternel, englobement des villosités choriales dans le processus tuberculeux, et à un moment donné passage des bacilles dans les vaisseaux de ces villosités et enfin, comme conséquence inévitable, infection du fœtus. Mais en est-il toujours ainsi, et les bacilles contenus dans le sang maternel ne peuvent-ils pas traverser, sans exiger la formation des nodosités tuberculeuses, le syncytium, puis le tissu de la villosité et finalement les parois des vaisseaux à sang fœtal? Ce qui a lieu au niveau de certaines muqueuses normales ne peut-il pas se produire au niveau du revêtement épithélial des villosités? L'étude des observations publiées jusqu'à ce jour ne permet pas de trancher cette question. L'examen complet et minutieux du placenta a été trop rarement fait pour qu'il puisse fournir des documents sérieux sur ce sujet. Le seul fait qui en res-

sorte c'est que toutes les fois que le placenta a été inoculé au cobaye, il a été trouvé tuberculeux et que toujours, lorsqu'il a été examiné sérieusement au microscope, on y a constaté l'existence de granulations tuberculeuses. Ce fait prouve évidemment l'exactitude de la première de nos deux hypothèses, mais il n'élimine pas fatalement la seconde.

Quant à la forme et à la distribution de la tuberculose héréditaire, elles sont variables. L'état de la circulation fœtale au moment de l'infection fait facilement prévoir cette variété d'aspects. C'est toujours pendant la deuxième circulation ou circulation placentaire que la transmission héréditaire des germes tuberculeux s'est effectuée. Or, à cette période de la vie fœtale, le sang placentaire ramené par la veine ombilicale, se divise en deux courants au moment de la réunion de celle-ci avec la veine omphalo-mésentérique : l'un d'eux traverse le foie, l'autre va directement au cœur par l'intermédiaire du canal veineux d'Aranzi et de la veine cave inférieure. Des bacilles tuberculeux puisés au niveau du placenta pourront suivre ces deux voies à la fois ou seulement l'une d'elles. Dans le premier cas tout l'organisme peut être envahi, et suivant l'abondance des germes transportés par le sang on trouvera des granulations de même âge disséminées en plus ou moins grand nombre dans tous ou presque tous les organes. Si les bacilles sont très peu nombreux ils peuvent prendre l'une ou l'autre de ces voies et aller coloniser seulement dans un ou plusieurs points de l'économie. Tous les germes ne prennent donc pas forcément la voie hépatique. La prendraient-ils, on ne serait pas en droit d'en conclure que le foie sera pendant quelque temps le seul organe intéressé, car quelques microbes peuvent fort bien échapper au filtre hépatique et aller provoquer des lésions dans d'autres points de l'économie. Néanmoins le foie, par sa situation même, est l'organe le plus exposé aux dangers de l'infection tuberculeuse par voie placentaire. Ces quelques considérations expliquent pourquoi chez l'enfant nouveau-né il existe des tuberculoses localisées et des tuberculoses généralisées. A vrai dire, dans les observations que nous considérons comme seules démonstratives, il n'existe qu'un cas de tuberculose

localisée : c'est celui de Schmorl et Kockel dans lequel les capsules surrénales sont caséifiées presque en totalité, alors que tous les autres organes sont sains. Dans toutes les autres observations les granulations tuberculeuses sont généralisées à tous ou presque tous les organes.

Dans l'observation de Sabouraud les deux seuls organes examinés, le foie et la rate, sont criblés de tubercules, les uns miliaires, les autres plus volumineux, atteignant 8 à 10 millimètres de diamètre. — Dans celle de Lehmann, les lésions tuberculeuses occupent le foie, la rate, les poumons, les ganglions aortiques, bronchiques, hépatiques et mésentériques, le rein gauche et la paroi du ventricule gauche. Le foie et la rate sont farcis de tubercules; les poumons en contiennent un grand nombre, les ganglions sont volumineux et parfois caséifiés; dans le myocarde et dans le rein gauche on ne trouve qu'une granulation. Les capsules surrénales, le cerveau et les méninges ne présentent rien d'anormal. — Dans le cas de Honl-Yvan, le foie, la rate et les poumons (seuls organes examinés) renferment de nombreux tubercules miliaires caséeux. — Dans le premier cas de M. Ausset, il y a des granulations, les unes jaunâtres, les autres grises dans le foie, quelques granulations grises dans la rate, de rares tubercules caséeux dans les poumons. Les ganglions bronchiques, mésentériques et sus-hépatiques sont très tuméfiés. — Dans sa deuxième observation, on trouve de gros nodules tuberculeux dans le foie, quelques petites granulations grises dans les reins et des lésions tuberculeuses de la capsule surrénale droite. La rate et les poumons sont sains. Dans le cas de M. Oustinoff, le foie et la rate sont criblés de granulations; il y a quelques tubercules dans les poumons et le voile du palais; les ganglions du hile du foie sont tuberculeux et ont le volume d'une noix. — Enfin dans notre observation le foie et la rate sont farcis de granulations miliaires; les poumons renferment un grand nombre de tubercules gris semi-transparents; les reins sont le siège de quelques granulations miliaires; les ganglions aortiques, bronchiques et ceux du hile du foie renferment des tubercules caséeux; l'endocarde, au niveau de la pointe du ventricule droit, est

le siège d'une nodosité tuberculeuse faisant notablement saillie à la surface interne du cœur. *Ce fait d'endocardite fœtale congénitale paraît être le seul observé jusqu'à ce jour.*

La structure des lésions tuberculeuses du fœtus n'est pas décrite avec assez de précision dans la plupart des observations pour qu'il soit possible d'y insister. Nous dirons seulement que dans notre cas il n'y a de cellules géantes dans aucun point; que le centre des tubercules est caséeux ou occupé par des cellules épithélioïdes.

Sauf le cas de tuberculose localisée aux capsules surrénales dans lequel les bacilles sont rares, le nombre des bacilles de Koch trouvés dans les lésions est en général considérable. « Dans la rate il existe plus de bacilles qu'on ne trouve de bactéridies dans une rate charbonneuse. » (Sabouraud.) Nous avons comparé l'abondance des bacilles dans les lésions de notre fœtus à celle des bacilles dans les lésions de tuberculose aviaire la plus virulente. Cette abondance de bacilles explique bien l'absence des cellules géantes dans la plupart des lésions et la rapidité avec laquelle se fait le processus de caséification. Elle détruit en outre l'hypothèse de Baumgarten qui prétendait que les tissus fœtaux sont de mauvais milieux pour le développement des bacilles de Koch, et qui, grâce à cette propriété spéciale des tissus, se croyait autorisé à admettre l'existence fréquente de tuberculoses héréditaires latentes pendant une ou plusieurs années.

De ce qui précède on peut, croyons-nous, tirer les conclusions suivantes :

1° Le nombre des observations réellement probantes de transmission du bacille tuberculeux de la mère au fœtus est très limité, puisque nous n'avons pu en réunir que vingt, la nôtre comprise. Même en faisant entrer en ligne tous les autres cas, on peut affirmer que la transmission parasitaire de la tuberculose par voie placentaire est rarement observée;

2° Cette transmission est d'autant plus à craindre que les lésions tuberculeuses de la mère évoluent plus rapidement et sont plus généralisées;

3° Elle n'a jamais été observée avant la fin du 5e mois de la grossesse;

4° Dans les cas où il a été examiné, le placenta a toujours été trouvé tuberculeux, aussi bien à l'aide des inoculations qu'à l'examen microscopique. Il semble en résulter qu'il est la première étape de l'infection et que les bacilles colonisent à son niveau avant d'envahir la circulation fœtale;

5° Les tissus fœtaux peuvent être infectés par le bacille de Koch et ne présenter macroscopiquement ni microscopiquement aucune lésion spécifique;

6° Les lésions tuberculeuses, lorsqu'elles existent, sont le plus souvent généralisées à tous ou à presque tous les organes; rarement elles sont nettement localisées;

7° Sauf dans le cas de Schmorl et Kockel, où les altérations tuberculeuses étaient localisées aux capsules surrénales, il existait toujours au niveau des lésions un nombre très grand, quelquefois même extrêmement considérable, de bacilles de Koch;

8° Les tissus fœtaux ne sont donc pas un mauvais terrain pour le développement de la tuberculose, et l'hypothèse des tuberculoses latentes de Baumgarten, basée sur l'opinion contraire, se trouve par là même renversée.

EXPLICATION DE LA PLANCHE XV

FIG. 1. — Tuberculose pulmonaire chez le fœtus. Même coloration que foie et rate. Leitz, obj. 4, oc. 3.

a, parois alvéolaires;
b, exsudat intra-alvéolaire excessivement riche en bacilles de Koch.

FIG. 2. — Préparation microscopique du foie fœtal. Leitz, oc. 3, obj. 2. Coloration : liqueur de Ziehl; aniline chlorhydrique, bleu de méthylène.

a, espace porte;
b, veine centrale du lobule;
c, tubercules renfermant une quantité considérable de bacilles de Koch.

FIG. 3. — Préparation microscopique de la rate fœtale. Même coloration que le foie. Leitz, oc. 3, obj. 2.

a, parenchyme splénique;
b, tubercules à bacilles de Koch extrêmement nombreux.

FIG. 4. — Endocardite tuberculeuse fœtale. Coloration : liqueur de Ziehl; aniline chlorhydrique, bleu de méthylène. Leitz, obj. 4, oc. 3.

a, myocarde;
b, zone contenant des bacilles en très grand nombre;
c, zone caséeuse renfermant un peu moins de bacilles de Koch.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

La transmission de la phtisie par les crachats mélangés aux poussières et les gouttelettes de salive projetées pendant la toux, par **C. Flügge** (*Zeitschr. f. Hygien*, XXX. I., p. 107, 1899).

L'auteur s'est proposé de déterminer d'une part si les poussières bacillifères peuvent devenir une source de contagion et de quelle façon ; de l'autre si les particules de crachats projetées par les tuberculeux en toussant peuvent être dangereuses. Il s'appuie sur ses recherches antérieures, sur celles qu'a déjà publiées Neisser, enfin sur les travaux que Sticher, Beninde, Laschtschenko et Heymann publient dans ce même fascicule du journal, sous son inspiration.

I. Une foule de recherches antérieures ont montré que l'on n'obtient généralement aucun résultat en essayant de tuberculiser des cobayes par l'inhalation de crachats tuberculeux desséchés et pulvérisés. Cependant Neisser a montré que ces crachats finement pulvérisés, et pouvant ainsi être soulevés à 80 centimètres par un courant d'air ayant une vitesse de 3 à 5 mètres par seconde, continuaient à contenir des bacilles virulents. Les recherches de Sticher expliquent les insuccès antérieurs. C'est qu'en effet pour que l'infection se fasse il faut que les crachats aient été complètement desséchés, finement pulvérisés et transportés par un courant d'air ayant une vitesse d'au moins 1 mètre par seconde. L'infection des animaux en expérience ne se fait plus si la vitesse du courant d'air diminue, si la dessiccation des crachats n'est pas suffisante. Mais ces expériences diffèrent considérablement de ce qui se passe dans la pratique, car elles sont faites en employant des courants d'air beaucoup plus rapides qu'on n'en observe habituellement; car la masse des crachats est relativement considérable; car les poussières sont très finement-pulvérisées; car la distance de transport de ces poussières est très réduite. Il est vrai que les cobayes ainsi placés en expérience ne constituent pas un réactif très délicat. Aussi Sticher a-t-il fait barboter l'air chargé de poussières bacillifères dans une petite quantité de liquide, dans lequel on recherchait ensuite la présence de bacilles de Koch ou qu'on inoculait dans le péritoine de cobayes. Il a constaté ainsi que des courants d'air de 10 centimètres et même d'un centimètre par seconde pouvaient transporter des bacilles virulents.

Sticher n'a jamais obtenu de résultat positif qu'après avoir desséché complèlement les crachats dans l'exsiccateur. Une dessiccation pareille se réalise rarement dans la pratique. Aussi Beninde a-t-il expérimenté

sur des crachats de tuberculeux déposés dans des mouchoirs qu'on laissait sécher 24 heures dans une poche sans en faire usage. Avec des courants d'air faibles, après barbotage de l'air chargé de poussières fournies par ces crachats, il ne trouva jamais de bacilles et ne put infecter de cobaye sauf si le mouchoir ne renfermait que très peu de crachats et n'avait pas servi plus de 2 heures. Dans la pratique la dessiccation est donc rarement suffisante pour que les mouchoirs souillés par les tuberculeux puissent répandre des poussières dangereuses. Il en est de même pour les crachats qui souillent les planchers; chaque nettoyage avec un linge humide empêche leur dessiccation suffisante. Le transport des poussières bacillifères par l'air n'est guère possible que dans les locaux malpropres, les ateliers, les bureaux, etc.

On ne peut en somme considérer le transport des bacilles par l'air comme une des sources les plus importantes de transmission de la tuberculose. La présence des bacilles dans les poussières de locaux habités par des tuberculeux a été rarement constatée. De plus les expériences de Sticher et de Beninde montrent combien la dessiccation des crachats et la finesse des poussières doivent être grandes pour que les bacilles puissent être transportés et maintenus quelque temps en suspension dans l'atmosphère.

L'infection tuberculeuse par les poussières est donc certainement possible; mais elle doit être rare.

II. L'auteur, dans un travail antérieur, a essayé de démontrer le rôle important que joue, dans la dissémination de la tuberculose, la projection de particules de crachats par les phtisiques en toussant. Il signale à l'appui de ses idées les expériences qu'ont faites Laschtschenko et Heymann sous sa direction.

Le premier, après avoir mis dans la bouche d'un sujet du bacillus prodigiosus, le faisait parler, tousser et éternuer en recevant les particules de salive qu'il projetait sur des plaques d'agar. Il a pu s'assurer ainsi que ces bacilles étaient disséminés en petite quantité lorsqu'il parlait, en plus grande lorsqu'il toussait et au maximum quand il éternuait. Ces essais ont été répétés avec le même succès par Esmarch, Hübner et Weissmayr.

Laschtschenko, en faisant tousser des phtisiques vis-à-vis de lames porte-objets, a pu colorer un grand nombre de bacilles tuberculeux dans 4 cas; les 17 autres malades lui ont donné un résultat négatif.

Heymann constata que sur 35 phtisiques, 14 projetaient à 50 centimètres des gouttelettes bacillifères. Les résultats étaient en rapport avec le degré de dilution des produits d'expectoration, l'intensité de la toux, l'ouverture plus ou moins grande des lèvres, la teneur des crachats en bacilles.

Laschtschenko s'est assuré que les bacilles ainsi projetés étaient bien virulents. Il a fait tousser des phtisiques à la surface de récipients contenant une petite quantité d'eau salée stérilisée, qu'il a inoculée à

des cobayes ; il a obtenu l'infection tuberculeuse dans près de la moitié des cas (4 sur 9).

Après cela il a fait tousser un phtisique pendant 5 heures dans une caisse de verre dont l'air était aspiré et barbotait à travers une solution saline. Il faisait passer ainsi 10 mètres cubes d'air. Dans un cas on constata au microscope des bacilles tuberculeux dans le sédiment de la solution saline. Dans des expériences analogues, la solution fut injectée à des cobayes, le résultat fût positif 1 fois sur 3. Lorsque la quantité d'air aspirée était inférieure à 10 mètres cubes les résultats étaient toujours négatifs.

Heymann a exposé des cobayes aux particules projetées par des phtisiques qui toussaient à 20-45 centimètres de distance des animaux ; un dispositif spécial maintenait la tête des cobayes en face de la bouche des malades. Les séances duraient 3 heures et se renouvelaient tous les 2 jours pendant des semaines et même des mois. Sur 25 cobayes ainsi exposés qui n'avaient pas succombé prématurément, 8 d'entre eux présentaient, comme signes d'infection tuberculeuse par inhalation, des adénopathies bronchiques avec des bacilles tuberculeux dans ces ganglions.

Cette projection de gouttelettes bacillifères n'est pas constante et fait défaut chez plusieurs phtisiques. Au delà de 50 centimètres le nombre des gouttelettes projetées diminue beaucoup ; on n'en constate plus à la distance de 1 m. 50. La durée de l'exposition est un facteur important pour les chances d'infection. Aussi la contamination sera-t-elle plus fréquente chez les conjoints, les gardes-malades, les gens travaillant dans un local étroit.

Pour éviter ce mode d'infection il faut recommander aux tuberculeux de placer leur mouchoir ou leur main devant la bouche quand ils toussent. Les personnes bien portantes doivent ne pas se tenir trop rapprochées de ces malades. Dans les ateliers, par exemple, chaque ouvrier doit être séparé de son voisin d'un mètre au moins.

Quant au danger des crachats desséchés, on y obviera en recommandant aux tuberculeux d'expectorer dans des crachoirs ou dans des mouchoirs, qu'on fera désinfecter. Les locaux que les tuberculeux auront souillés seront soumis avec avantage à l'aldéhyde formique.

H. B.

Le Gérant : G. MASSON.

11e Année. Septembre 1899. N° 5.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

ÉTUDE ANATOMIQUE DES LÉSIONS PULMONAIRES
OBSERVÉES CHEZ LE CHIEN A LA SUITE D'INJECTIONS INTRA-TRACHÉALES DE BACILLE TYPHIQUE

Par MM. R. LÉPINE et B. LYONNET

Dans un mémoire récent[1], nous avons montré qu'il était impossible de produire chez le chien une infection ressemblant à la fièvre typhoïde de l'homme, mais qu'en introduisant dans la trachée de cet animal une culture virulente de bacille d'Eberth, on obtient, si la dose est convenable, un état infectieux persistant plusieurs jours, et caractérisé par de la fièvre. De plus, à l'autopsie des animaux, on trouve des lésions pulmonaires manifestes. Ce sont ces lésions que nous allons décrire.

Nous employons des cultures sur bouillon d'un bacille typhique de virulence moyenne, n'ayant pas passé par des animaux; nous faisons une petite incision sur la ligne médiane du cou, au-dessous du larynx, et nous dénudons la trachée; puis nous y introduisons une aiguille de Pravaz et injectons lentement notre culture à la dose de 5 à 20 centimètres cubes.

1. Lépine et Lyonnet, Étude sur l'infection typhique chez le chien (*Revue de médecine*, 1899, p. 577 et suiv.).

Dans la plupart de nos expériences, le chien, tout en étant maintenu dans la situation verticale, était un peu incliné sur le côté gauche. Nous comptions en procédant de cette manière que l'injection passerait dans la bronche gauche, et se répandrait surtout dans les ramifications bronchiques de ce côté. En fait, nous avons obtenu dans la plupart des cas des lésions de beaucoup prédominantes à la base du poumon gauche.

Souvent, au moment de l'injection, le chien fait des efforts de toux; nous suspendons alors quelques instants l'injection.

Huit chiens morts, ou sacrifiés au bout d'un certain nombre de jours, nous ont servi à étudier histologiquement les lésions. Ces 8 cas se rangent en 3 catégories :

1° Trois chiens, morts rapidement présentaient des *lésions initiales*, purement congestives;

2° Chez un chien sacrifié après 10 jours nous avons trouvé des *lésions de broncho-pneumonie aiguë;*

3° Enfin chez quatre chiens nous avons constaté des lésions chroniques.

I. Lésions aigues. — Chez les 3 chiens morts très rapidement nous avons trouvé une congestion intense du poumon avec hémorrhagie :

Chien CXXIV[1], ayant reçu dans la trachée 40 cm. cubes de culture pure d'un jour. Il meurt en 8 heures avec de l'oppression.

A l'autopsie, on trouve la base du poumon gauche congestionnée, un peu dure au toucher. Il n'y a pas d'îlots broncho-pneumoniques proprement dits.

A l'examen microscopique[2], on constate une *hyperhémie énorme* du tissu pulmonaire *avec hémorrhagie* et une infiltration diffuse du tissu par de très nombreux leucocytes. Dans les alvéoles, on voit de très nombreux globules rouges et un peu de fibrine réticulée, mal colo-

1. Voir pour les détails : *Revue de médecine*, 1899. 32e expérience, p. 591.
2. Les coupes ont toutes été faites au microtome de Minot après durcissement dans l'alcool et inclusion dans la paraffine.

Elles ont été colorées soit par le picro-carmin, soit surtout par l'hématéine-éosine.

Pour l'interprétation de nos coupes, nous avons eu fréquemment recours à l'obligeance du Dr Bret, médecin des hôpitaux de Lyon, chef des travaux de clinique médicale à la Faculté, qui s'est occupé tout spécialement depuis plusieurs années de l'anatomie pathologique de la pneumonie.

rable; pas d'autres cellules que les éléments du sang. Les parois alvéolaires ne présentent aucune lésion manifeste[1]. Il s'agit en somme d'une fluxion congestive énorme allant jusqu'à l'hémorrhagie.

Chien CXXVII[1]. Ce chien a reçu 20 cm. cubes de culture dans la trachée et a succombé en 28 heures.

Autopsie. — Le poumon gauche présente une portion très congestionnée; mais une parcelle du tissu surnage. La lésion pulmonaire n'est pas très considérable et n'explique pas la mort[2].

A l'examen histologique, on trouve des lésions identiques à celles du chien CXXIV, c'est-à-dire la même infiltration leucocytaire disséminée avec hémorrhagie intra-alvéolaire.

Chien CXXVI[3], ayant reçu une injection de 30 cm. cubes de culture pure de bacille d'Eberth datant d'un jour seulement; trouvé mort 3 jours plus tard. Le poumon gauche présente une hépatisation de la base assez étendue, sans ramollissement véritable du tissu.

Examen histologique. — Les lésions sont assez analogues à celles qui ont été constatées chez les 2 chiens précédents : infiltration dans les alvéoles de gros leucocytes à protoplasma peu abondant; hémorrhagies intra-alvéolaires.

En somme, dans ces 3 cas, malgré l'inégalité de la survie, nous avons observé des *lésions aiguës* tout à fait comparables.

II. Lésions subaiguës. — Sur un chien qui a été sacrifié après 10 jours nous avons observé des lésions subaiguës extrêmement intéressantes.

Chien CXX[4]. Ce chien a reçu 25 cm. cubes de culture virulente dans la trachée, et a été sacrifié 10 jours après cette injection.

Autopsie. — A la base du poumon gauche, on trouve des îlots de broncho-pneumonie.

L'examen histologique[5] montre dans les alvéoles une exsudation plus ou moins abondante suivant les points.

Cette exsudation est à peu près exclusivement cellulaire. Ce sont de grosses cellules discoïdes à protoplasma clair, avec des noyaux arrondi présentant des vacuoles. Quelques grosses cellules à poussière se ren contrent çà et là.

1. 33e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 591.
2. Ainsi que dans le cas précédent, la muqueuse intestinale était très rouge, comme chez les chiens qui reçoivent une forte dose de toxine dans une veine. Il est donc certain que ces deux animaux ont succombé à la résorption de la toxine introduite dans les voies aériennes.
3. 34e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 592.
4. 37e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 593.
5. Voir fig. 1, page suivante.

On trouve de plus des leucocytes polynucléaires en petit nombre et de la fibrine[1].

Les parois alvéolaires ne sont pas notablement épaissies, mais les capillaires sur un très grand nombre de points sont très dilatés; elles présentent de plus des leucocytes infiltrés en grand nombre.

Dans les bronches, il existe une exsudation muco-purulente, des cellules épithéliales détachées, et de nombreux leucocytes.

Ce cas nous montre en somme une exsudation cellulaire intra-alvéolaire avec de la fibrine, une infiltration leucocytaire du poumon, de la bronchite muco-purulente, toutes lésions d'une *pneumonie catarrhale type*.

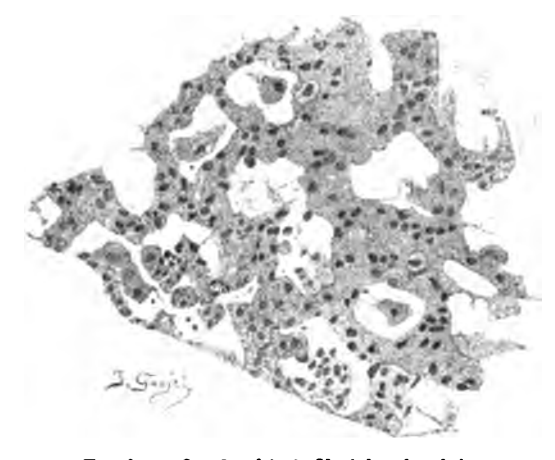


Fig. 1. — Oc. 2, obj. 6, Verick, ch. claire.

Coupe du poumon du chien CXX. — Parois alvéolaires légèrement épaissies; gros leucocytes polynucléaires dans les alvéoles.

III. Lésions tardives. — 2 chiens ont été sacrifiés l'un après 15 jours, l'autre après 17 jours; 2 autres, l'un après 24 jours, l'autre après 1 mois.

Chien CXXII[2], ayant reçu 25 cm. cubes dans la trachée et sacrifié après 15 jours.

Autopsie. — Le poumon gauche est de couleur bronzée; la plus grande partie est dure; à la coupe elle est lisse. Le poumon droit présente la même lésion, mais seulement en îlots de petite dimension.

Examen histologique. — Dans les alvéoles, exsudation cellulaire très

1. Dans quelques préparations on voit des blocs compacts très fortement colorés par l'éosine (fibrine concrétée).

2. 38e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 593.

comparable à celle que nous avons signalée chez le chien CXX. Il n'est pas possible de trouver de la fibrine.

La lésion la plus frappante est un épaississement considérable des parois alvéolaires et du tissu conjonctif péri-vasculaire. Il s'agit d'un épaississement fibroïde des parois alvéolaires; c'est un épaississement concentrique qui tend à faire disparaître la cavité de l'alvéole[1].



FIG. 2. — Oc. 2, obj. 6, Verick, ch. claire.

Coupe du poumon du chien CXXII. — Épaississement fibroïde des parois alvéolaires ayant amené, en certains points, la disparition des alvéoles; quelques rares leucocytes dans les alvéoles conservés.

CHIEN CXXIII[2], ayant reçu 40 cm. cubes de culture virulente et sacrifié après 17 jours.

Autopsie. — Lésion macroscopique semblable à celle du chien précédent.

Les lésions histologiques sont très semblables à celles du chien CXXII. On trouve le même exsudat dans les alvéoles, et surtout l'épaississement extrêmement net des parois alvéolaires.

Dans certains points, on ne reconnait plus la structure du poumon.

CHIEN CXXVIII[3], ayant reçu 20 cm. cubes de culture virulente et sacrifié 24 jours après l'injection.

Sur les coupes du poumon on trouve la même apparence que chez les 2 chiens précédents. Ce qui frappe surtout à l'examen des coupes,

1. Voir fig. 2.
2. 39e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 594.
3. 40e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 595.

c'est l'épaississement des parois alvéolaires, détruisant en certains points la cavité alvéolaire. Exsudation très minime dans les alvéoles; pas de fibrine.

CHIEN CXXV[1], ayant reçu quelques centimètres cubes de culture virulente et sacrifié 1 mois après l'injection. *Pas de lésion macroscopique.*

A l'examen histologique, on trouve les mêmes lésions que chez les chiens précédents, et principalement l'épaississement des cloisons inter-alvéolaires, mais il y a moins d'exsudat; la lésion semble en voie de régression.

RÉSUMÉ DE L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS. — Le processus des lésions que nous avons observées nous paraît le suivant :

1° Au début, il se produit une fluxion congestive intense dans le parenchyme pulmonaire, les globules rouges inondent les alvéoles, et les leucocytes en grande quantité infiltrent le tissu interstitiel. Il n'y a que peu ou pas de fibrine; on ne trouve pas de lésions des parois. Il s'agit en somme d'une *hyperhémie énorme avec hémorrhagie*. C'est là le premier stade de la réaction du tissu pulmonaire vis-à-vis du bacille typhique et de la toxine.

2° Dans une période plus avancée, il se fait une *exsudation catarrhale* dans les alvéoles. Ce sont des cellules discoïdes, vacuolaires, d'origine épithéliale;

3° Enfin, plus tardivement, les *parois alvéolaires subissent un épaississement plus ou moins considérable*, depuis l'épaississement simple des parois jusqu'à la disparition complète de la cavité alvéolaire.

On voit par ce qui précède que nous n'avons pas observé la véritable pneumonie lobaire qui, dans certains cas, a été constatée chez l'homme typhique. « Est-elle, dit le professeur Chantemesse, sous la dépendance entière et unique du bacille d'Eberth, ou s'agit-il en pareil cas de deux infections qui évoluent simultanément? Il est certain que le bacille d'Eberth peut être rencontré dans le poumon, et nous avons été les premiers avec M. Widal, à signaler sa présence; mais il y fait de la congestion, de la splénisation, non de la pneumonie fibrineuse ordinaire.

« Il m'est arrivé quelquefois d'obtenir des cultures (de

1. 41e expérience de notre mémoire de la *Revue de médecine*, p. 596.

bacille d'Eberth) avec des poumons de typhiques atteints de pneumonie à n'importe quelle période de leur maladie; on aurait pu croire que l'hépatisation était due à ce microbe; mais l'inoculation simultanée d'une parcelle du poumon à une souris l'a toujours fait périr par infection pneumococcique. Dans tous les cas de pneumonie typhique que j'ai vus il y avait le pneumocoque[1]. »

Les faits que rapporte M. Chantemesse nous ont donné l'idée d'injecter, dans une autre série d'expériences actuellement en cours, simultanément le bacille d'Eberth et le pneumocoque dans la trachée. Nous donnerons prochainement le résultat de cette nouvelle série.

1. Chantemesse, *Traité de médecine* de Bouchard-Brissaud, 2e édition, t. II, p. 131-132.

II

DU ROLE PROTECTEUR DU FOIE

CONTRE LA GÉNÉRALISATION COLIBACILLAIRE

Par M. le Dr **Albert LEMAIRE**

(TRAVAIL DE L'INSTITUT DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE LOUVAIN)
(DIRECTEUR : PROFESSEUR J. DENYS.)

Dans le courant de ces dernières années, nous nous sommes occupé activement de l'action des colibacilles sur les animaux. Ces études ont été poursuivies au moyen de deux de ces organismes. Le premier, que nous désignerons désormais par la lettre A, est un colibacille atténué: il ne tue le lapin qu'à la dose minima de 2 cm. cubes de bouillon. Ce bacille pullule au niveau de l'injection, plèvre, péritoine, tissu cellulaire, mais ne produit pas de généralisation. C'est l'infection locale qui tue.

Le second, que nous appellerons V, est au contraire un organisme très virulent. Un dix-millième de centimètre cube au moins tue le lapin en un temps variant de 18 à 36 heures.

La réaction locale est ici peu marquée; par contre, il y a une généralisation telle que le sang est une vraie culture.

Nos deux organismes qui paraissent si différents au premier abord sont pourtant deux types de colibacilles. Ils se développent en colonies semblables sur les différents milieux, décomposent la glycose avec production de gaz, fabriquent de l'indol, etc.

Ajoutons que tous deux sont agglutinés par le sérum anti-colibacillaire de cheval.

A est un bacille très peu mobile, V au contraire est animé de mouvements très actifs.

En présence de modes d'agir aussi opposés, il nous a paru intéressant d'en rechercher la cause et, dans ce but, nous avons fait de nombreuses expériences à l'effet d'éclaircir le problème de la généralisation.

INTRODUCTION

On sait depuis longtemps que le foie, la rate, la moelle rouge des os ont, parmi leurs propriétés, celle entre autres de retenir les microbes qui ont pénétré dans le courant circulatoire.

Notre attention devait nécessairement se porter sur ces organes, au cours d'une étude qui avait pour base l'infection sanguine.

Wyssokowitsch[1], le premier, démontra que si l'on injecte dans le sang des cultures de microbes, ceux-ci disparaissent bientôt de la circulation et on les retrouve dans les organes que nous venons de citer.

L'auteur suppose qu'ils s'y accumulent grâce au ralentissement de la circulation et qu'ils y sont pris par les cellules phagocytaires. Werigo[2] n'admet pas cette explication. D'après lui, sous l'action des microbes en circulation, les cellules endothéliales du foie, qui à l'état normal sont minces et plates, se gonflent, font saillie dans la lumière vasculaire et envoient à l'intérieur de celle-ci des prolongements fins plus ou moins longs. Une partie des microbes est englobée directement par ces cellules, lors de leur passage ; une autre partie est incorporée directement par les leucocytes dans le sang même. Ces leucocytes vont se réfugier dans le foie, entrent en rapport intime avec les prolongements des cellules endothéliales, pénètrent à leur intérieur et leur cèdent les microbes.

Une fois débarrassés de ceux-ci, ils quittent l'endothélium, se dégagent des prolongements et rentrent dans la circula-

1. Wyssokowitsch, *Zeitschrift für Hygiene*, Bd 1.
2. Werigo, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.

tion. En un mot, une partie des microbes est arrêtée directement par les cellules endothéliales du foie, une autre partie est englobée par les leucocytes. Mais ceux-ci les passent à leur tour aux cellules endothéliales et finalement les microbes se retrouvent tous dans la paroi des capillaires.

Quelle que soit la façon dont on interprète le phénomène, tout le monde 'est d'accord aujourd'hui pour admettre que le foie est une sorte de dépurateur du sang. D'après Wyssokowitsch, le foie se débarrasserait des microbes en les excrétant avec la bile ; d'après d'autres auteurs (Werigo, etc.), il les détruirait. Enfin si les microbes sont très pathogènes, ils finiraient par rentrer dans la circulation pour infecter le sang d'une façon définitive.

Somme toute, nous ne possédons encore sur le pouvoir anti-infectieux du foie que des notions assez vagues.

Quoi qu'il en soit, nous avons pensé trouver dans ces organes, et particulièrement dans le foie, l'explication de la conduite bizarre de nos deux colibacilles, telle que nous l'avons exposée tout à l'heure, et comme on le verra au cours de ce travail, l'avenir a complètement confirmé nos espérances.

I. — DU MÉCANISME DE LA GÉNÉRALISATION COLIBACILLAIRE

Pour trancher cette question, nous injectons dans le sang, à des lapins, des cultures en bouillon de nos deux organismes.

Une série de lapins reçoit le microbe A, une autre le microbe V. L'injection se fait par la veine marginale de l'oreille. A des intervalles variables, nous tuons un lapin de chaque série et nous comptons le nombre de microbes renfermés dans le sang et dans les différents organes.

Nous faisons ainsi le dénombrement des microbes :

1° Dans le sang de la circulation générale obtenu en incisant les vaisseaux axillaires et recueilli au moment où il s'épanche dans le creux de l'aisselle dépouillé de la peau ;

2° Dans le sang des vaisseaux du foie obtenu par une simple incision dans ce viscère ;

Nous recueillons ces deux sangs à l'aide d'une seringue de Pravaz et en ensemençons 1/10 de cm. cube dans un tube d'agar. Ce dernier est coulé en plaque.

3° Dans le foie;

4° Dans la rate;

5° Dans la moelle rouge de l'extrémité supérieure du tibia.

Nous détachons de ces organes un fragment carré de 5 millimètres de côté sur 2 millimètres d'épaisseur. Ces fragments sont immédiatement écrasés entre deux porte-objets stérilisés, bien triturés, additionnés de quelques gouttes d'eau salée physiologique et recueillis dans des tubes d'agar. Ceux-ci sont également coulés en plaques.

Toutes ces opérations sont faites avec les soins antiseptiques nécessaires, dans les mêmes conditions de trituration, etc., de façon à obtenir des résultats concordants.

Notons en passant que la quantité d'organe employé, 50 millimètres cubes, est la moitié de la quantité de sang qui est de 1/10 de c³, soit 100 millimètres cubes.

Expérience I. — Elle comprend deux lots de 3 lapins.
Le 1er lot reçoit 2 cm. cubes d'un bouillon du microbe A.
Le 2e lot reçoit 1 cm. cube d'un bouillon du microbe V.
Les deux bouillons sont également développés.
Les lapins sont tués à des heures différentes.

NATURE DU MICROBE	TEMPS écoulé depuis l'inj.	SANG	SANG DU FOIE	FOIE	RATE	MOELLE
A 2 c.c. .	2 heures.	000	240	37 028	9260	8712
V 1 c.c. .	2 —	850	1120	111 024	95780	30800
A 2 c.c. .	4 —	0 000	00000	9 112	3218	2128
V 1 c.c. .	4 —	510	685	52 160	25160	26376
A 2 c.c. .	6 —	00 000	0 000	864	1484	872
V 1 c.c. .	6 —	1 620	1850	195 552	129568	44880

Cette expérience nous montre que les microbes A disparaissent de la circulation générale.

Dans le foie nous en trouvons encore 2 heures après l'injection, mais ils ont complètement disparu après 4 heures.

Les microbes V ne disparaissent pas complètement du sang, mais ils continuent à y circuler.

La plus grande partie néanmoins est déposée dans les organes.

Le même résultat se dessine dans l'expérience suivante, avec la différence pourtant que les bacilles A mettent plus de temps à disparaître et que les bacilles V continuent à circuler en quantité plus considérable.

Exp. II. — Elle comprend deux lots de 3 lapins injectés comme dans l'expérience précédente, sauf que la série des lapins inoculés avec les microbes A reçoit la même quantité de ces derniers que la série inoculée avec les microbes V.

NATURE DU MICROBE	TEMPS écoulé depuis l'inj.	SANG	SANG DU FOIE	FOIE	RATE	MOELLE
A 1 c.c. .	3 heures.	160	342	28 184	18 992	11 216
V 1 c.c. .	3 —	5 814	8 568	119 440	51 072	34 272
A 1 c.c. .	6 —	0 000	540	2 128	1 386	1 232
V 1 c.c. .	6 —	3 570	3 868	28 580	16 736	20 560
A 1 c.c. .	9 —	0 000	0 000	896	532	216
V 1 c.c. .	9 —	5 680	6 100	134 040	16 320	11 236

Si on laisse vivre le lapin injecté avec le bacille A pendant un temps suffisamment long, non seulement le sang mais tous les organes restent stériles. Il n'en est plus de même pour le bacille V: après 18 heures, un lapin inoculé avec ce bacille succombe, et son sang comme tous ses organes sont une véritable culture de colibacilles.

Exp. III. — Elle comprend 2 lapins inoculés, l'un avec A, l'autre avec V. Tous deux sont sacrifiés après 18 heures. Le lapin V est mourant.

NATURE DU MICROBE	TEMPS écoulé depuis l'inj.	SANG	SANG DU FOIE	FOIE	RATE	MOELLE
A 1 c.c. .	18 heures.	0 000	0 000	0 000	0 000	0 000
V 1 c.c. .	18 —	innomb.	innombr.	innomb.	innombr.	innombr.

Les conclusions qui se dégagent de ces expériences et d'autres semblables sont les suivantes :

Le sang des lapins parvient à se débarrasser complètement des bacilles A, mais cette opération ne se fait pas aussi rapidement qu'on aurait pu le croire d'après les expériences de Werigo et de Wyssokowitsch. Après 2 heures, il n'est pas

rare de trouver encore des microbes. Ils finissent néanmoins tous par disparaître. Le sang ne parvient jamais à se débarrasser entièrement des bacilles V. Ceux-ci se déposent, en vérité, dans les organes en grande quantité, mais il en reste toujours un bon nombre en circulation.

Plus on s'éloigne du moment de l'injection, plus les bacilles A deviennent rares dans les organes, et comme on l'a vu dans la dernière expérience, ils finissent par y disparaître totalement. Au contraire, dans ces mêmes organes, les bacilles V commencent par diminuer, mais une véritable pullulation intra-parenchymateuse reprend bientôt et la généralisation s'accentue de plus en plus jusqu'à la mort.

Un fait qui nous a frappé dans les expériences précédentes est le suivant : le sang du foie n'est pas beaucoup plus riche en bacilles que celui des vaisseaux axillaires.

En effet, ces deux sangs nous ont fourni les chiffres suivants relatés dans les tableaux précédents :

TEMPS ÉCOULÉ depuis l'injection.	SANG	SANG DU FOIE	FOIE
2 heures......	850	1 120	111 024
3 —	5 814	8 568	119 440
4 —	510	685	52 160
5 —	1 620	1 850	195 552
6 —	3 570	3 868	28 580
9 —	5 680	6 100	134 040

Si nous comparons à ces chiffres ceux fournis par le foie et qu'il faut multiplier par 2, puisque nous employons moitié moins de foie que de sang, nous constatons que la grande majorité des bacilles ne se trouvent pas dans le sang du foie, mais dans le tissu lui-même.

Pour mettre ce fait mieux en évidence, nous avons comparé entre eux des fragments de foie comme tels avec des fragments rendus exsangues par des lavages intra-vasculaires.

Voici comment nous procédions : après avoir ouvert la

cavité abdominale, nous lions au moyen d'un fil fort un des lobes du foie près de sa base. La constriction doit être assez forte pour empêcher le liquide de l'injection de pénétrer dans cette partie. Nous plaçons ensuite une canule dans la veine porte près de son entrée dans le foie et nous injectons de l'eau salée physiologique chauffée à 38°. Dès les premières injections, on voit les parties du foie non liées fortement pâlir et perdre bientôt toute nuance de sang. Afin de permettre l'écoulement de ce dernier, une incision est pratiquée sur la veine cave dans son trajet intra-thoracique. Les premières portions qui s'écoulent sont fortement colorées par le sang, mais deviennent finalement incolores et transparentes.

Nous détachons alors deux carrés de substance, l'un dans la partie lavée, l'autre dans la partie liée, restée rouge et nous les traitons comme nous l'avons indiqué plus haut.

Les carrés ont, comme les précédents, 5 millimètres de côté sur 2 millimètres d'épaisseur.

Exp. IV. — Un lapin reçoit 1 cm. cube d'un bouillon du microbe A et est tué après 2 heures. Le sang n'est pas encore complètement débarrassé des bacilles. Le sang du foie provient du lobe ligaturé.

	SANG	SANG DU FOIE	FOIE LAVÉ	FOIE NON LAVÉ	RATE	MOELLE
Lapin tué après 2 heures . . .	52	68	9 218	10 144	2 376	1 780

Exp. V. — Cette expérience est en tout point semblable à la précédente.

	SANG	SANG DU FOIE	FOIE LAVÉ	FOIE NON LAVÉ	RATE	MOELLE
Lapin tué après 2 heures . . .	32	36	22 050	20 300	4 824	4 424

L'expérience suivante se distingue par la haute dose injectée : 5 cm. cubes. Malgré le grand nombre de microbes le sang est aseptisé après 2 heures.

Exp. VI. — Un lapin reçoit dans le sang 5 cm. cubes d'un bouillon du microbe A et est sacrifié après 2 heures.

	SANG	SANG DU FOIE	FOIE LAVÉ	FOIE NON LAVÉ	RATE	MOELLE
Lapin tué après 2 heures . . .	0 000	0 000	104 832	106 056	21 798	17 653

Ces expériences montrent d'une façon frappante *que les bacilles ne sont pas simplement accumulés dans les vaisseaux du foie, par exemple grâce à la lenteur de la circulation, mais qu'ils adhèrent si fortement à la substance de cet organe qu'un lavage énergique et prolongé ne parvient pas à les entraîner.*

Cette fixation s'opère très rapidement.

Exp. VII. — Injection de 3 cm. cubes d'un bouillon du bacille A. Le lapin est sacrifié 5 minutes après la fin de l'injection.

	SANG	FOIE LAVÉ	FOIE NON LAVÉ
Lapin tué 5 minutes après l'injection. .	8 120	201 403	192 328

Exp. VIII. — Injection de 3 cm. cubes d'un bouillon A, le lapin est tué une demi-heure après l'injection.

	SANG	FOIE LAVÉ	FOIE NON LAVÉ
Lapin tué 1/2 heure après l'injection. .	3 018	234 384	230 018

En somme le foie lavé est aussi riche en microbes que le foie rouge. Il est vrai que dans les expériences 4 et 6 les tableaux indiquent un peu plus de microbes dans les foies non lavés, mais le contraire s'observe dans les expériences 5, 7 et 8. Ces oscillations n'ont aucune valeur et restent dans les limites d'erreurs inévitables et d'ailleurs sans importance.

Pénétrons plus avant dans le problème et demandons-

nous où les microbes vont se loger. Comme nous l'avons exposé précédemment, d'après Werigo, une partie des microbes que l'on injecte dans le sang est prise par les leucocytes qui vont se loger avec leur proie dans les vaisseaux hépatiques.

Cette éventualité se réalise-t-elle pour nos colibacilles ?

Nous sommes convaincu que non. D'après nous, les leucocytes n'englobent pas nos colibacilles et c'est précisément ce fait qui donne à notre étude son intérêt particulier.

Nous venons de dire que les leucocytes ne prennent pas nos colibacilles. Nous avons pour cela de nombreuses raisons :

1° Nous avons fait dans le péritoine du cobaye et du lapin de nombreuses injections de nos bacilles A et V; puis à des intervalles variables nous faisions la ponction de l'abdomen avec un tube en verre mince, effilé.

Notre but était de voir comment se comportaient, vis-à-vis de nos deux variétés, les leucocytes attirés par l'injection dans la cavité péritonéale.

Nous nous attendions à voir les bacilles A phagocytés énergiquement et les bacilles V abandonnés complètement à leur sort. C'était la conclusion que nous faisait entrevoir le travail de Marchand[1] sur la phagocytose des streptocoques atténués et virulents.

Quel ne fut pas notre étonnement de constater que *les bacilles A comme les bacilles V étaient l'un et l'autre délaissés par les leucocytes;*

2° Les mêmes organismes inoculés sous la peau de l'oreille furent l'objet d'une indifférence de la part des leucocytes, qui, elle non plus, ne concordait pas avec l'écart énorme de la virulence;

3° Nous avons soigneusement examiné au microscope le sang du foie après coloration au bleu de méthylène. Le sang a été recueilli depuis quelques minutes jusqu'à plusieurs heures après l'injection. L'examen se faisait à l'objectif à immersion dans l'huile 1/18.

Nous avions soin d'étaler le sang en couche très mince.

1. MARCHAND, *Arch. de méd. expér.*, 1898.

Les leucocytes étaient très nombreux. Nous avons examiné de la sorte des milliers de leucocytes et nous n'en avons trouvé en tout qu'un seul renfermant quatre bacilles.

Nous avons examiné de même le liquide de lavage du foie et le foie lui-même écrasé (opération qui laisse les leucocytes intacts quand elle est faite avec un peu de soin).

Dans ces préparations les leucocytes pseudo-éosinophiles qui sont en somme ceux qui se chargent des microbes, étaient bien reconnaissables à leurs granulations particulières colorées en bleu par le violet de méthyle. Mais nos recherches ont été également vaines;

4° Nous avons enfin durci des morceaux de foie dans l'alcool absolu et fait des coupes que nous avons colorées au bleu de méthylène. Jamais nous n'avons trouvé une trace de phagocytose leucocytaire.

Les leucocytes étaient pourtant bien reconnaissables à leur noyau et à leur forme ronde. Par contre, nous avons retrouvé nos colibacilles dans les cellules endothéliales saillantes et munies des prolongements fins décrits par Werigo.

Nos coupes ne laissent aucun doute à cet égard.

Quel que soit le temps écoulé depuis l'injection, les mêmes phénomènes se sont toujours reproduits : *d'une part, absence totale de phagocytose de la part des leucocytes; d'autre part, phagocytose constante et énergique de la part des cellules endothéliales des capillaires hépatiques.*

Il faut donc admettre que les bacilles A et V sont pris directement par les cellules endothéliales sans passer par le corps des globules blancs.

C'est du reste la seule interprétation s'accordant avec le résultat de nos expériences faites sur les foies lavés.

Si un nombre notable de bacilles se trouvaient dans les leucocytes, le lavage qui entraîne le plus grand nombre de ces éléments, comme nous nous en sommes convaincu par l'examen des coupes, aurait amené un écart considérable entre les chiffres des microbes contenus dans les foies lavés et ceux renfermés dans les foies non lavés.

Notons enfin que les microbes V aussi bien que les microbes A sont pris par les cellules endothéliales. Ces cellules

3 autres lapins reçoivent la même quantité de microbes après injection préalable de 3 cm. cubes de sérum de chien.

Nous avons ainsi deux séries de trois animaux; un lapin de chaque série est abandonné à lui-même et sert de témoin.

Le témoin des lapins non immunisés meurt après 22 heures avec généralisation; le témoin des lapins immunisés reste en vie.

Des 4 lapins restants, nous en tuons un de chaque série respectivement après 2 et 4 heures.

	SANG	SANG DU FOIE	FOIE	RATE	MOELLE
Lapins immunisés et sacrifiés :					
après 2 heures	0 000	0 000	9 248	2 918	1 512
après 4 —	0 000	0 000	1 880	00 000	0 000
Lapins non immunisés et sacrifiés :					
après 2 heures	542	587	51 284	10 854	3 648
après 4 —	418	436	42 618	1 806	1 521

Témoin immunisé, laissé en vie, l'animal guérit.
Témoin non immunisé, l'animal meurt en 22 heures avec généralisation.

Ces deux expériences (nous pourrions en citer d'autres) montrent que sous l'influence du sérum les conséquences de l'infection sont considérablement modifiées. *Le sang parvient à s'aseptiser complètement, il en est de même de la rate et de la moelle.* Dans le foie il restait encore des microbes chez nos derniers lapins, mais ils étaient peu nombreux, et il n'est pas douteux qu'ils eussent subi la destruction totale si les animaux avaient été sacrifiés un peu plus tard.

En effet, tous nos témoins immunisés avec du sérum ont survécu.

En résumé, sous l'influence du sérum notre bacille V se comporte comme le microbe A.

Ce changement est-il dû à une activité plus grande des cellules endothéliales ou à une participation des leucocytes rendue possible par le sérum?

C'est évidemment à l'examen microscopique de nous renseigner. Nous avons examiné avec le plus grand soin le sang des vaisseaux hépatiques, le tissu du foie après écrase-

ment et le même tissu mis en coupe fine et coloré par le bleu de méthylène.

Dans nos préparations très claires, nous n'avons pas trouvé de bacilles dans les leucocytes, pas plus que chez les lapins qui n'avaient pas reçu de sérum.

L'absence de phagocytose chez les animaux immunisés par le sérum est du reste confirmée par les expériences suivantes.

Exp. III. — Un lapin reçoit dans la plèvre 3 cm. cubes de sérum, quantité amplement suffisante pour immuniser l'animal contre 1/10 de cm. cube de bacilles V injecté une demi-heure après dans le péritoine.

Nous faisons des ponctions tous les quarts d'heure durant 2 heures. Le liquide ramené montre des globules blancs mobiles, bien vivants, et un certain nombre de microbes libres. Après coloration au bleu de méthylène, nous ne trouvons pas trace de phagocytose. Ainsi les leucocytes du lapin qui se trouvaient sous l'influence du sérum sont demeurés inactifs vis-à-vis des bacilles.

Exp. IV. — Deux lapins reçoivent dans le péritoine 3 cm. cubes de sérum anticolibacillaire de chien; 2 heures après ils sont inoculés dans chaque oreille avec 1/2 cm. cube d'un bouillon du bacille V. Deux autres lapins, non immunisés ceux-là, sont inoculés avec le même organisme.

A chaque série de lapins nous coupons une oreille toutes les heures, et examinons soigneusement le liquide de l'œdème qui s'est accumulé au niveau de l'injection.

Aucune préparation ne nous révèle de la phagocytose.

Les bacilles restent libres.

Ces expériences chez les lapins immunisés par le sérum de chien nous montrent une action directe du sérum sur les cellules endothéliales du foie.

Elles nous révèlent ainsi un nouveau côté de l'activité des sérums. Nous savions déjà qu'ils neutralisent les toxines, qu'ils agglutinent les microbes, qu'ils modifient l'activité des leucocytes; nous savons à présent qu'ils étendent leur action à d'autres éléments encore : les cellules endothéliales des capillaires hépatiques.

En terminant, qu'il nous soit permis de remercier M. le professeur Denys pour les conseils qu'il n'a cessé de nous donner au cours de ces expériences.

III

DE LA MYOCARDITE AU COURS DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

UN CAS D'ENDO-MYOCARDITE INFECTIEUSE AVEC DÉGÉNÉRESCENCE GRAISSEUSE VRAIE DU MYOCARDE BACILLE TRÈS ANALOGUE AU FRIEDLÆNDER DANS LE SANG RECUEILLI AVANT LA MORT

PAR MM.

Étienne JOSSERAND et **BONNET**

Médecin des hôpitaux de Lyon.

Interne des hôpitaux de Lyon, Préparateur adjoint du Cours d'anatomie pathologique.

L'observation que nous rapportons ici nous a paru présenter, outre son résultat bactériologique, un intérêt anatomo-pathologique résultant de deux faits : d'abord la rareté des myocardites aiguës et surtout de la dégénérescence graisseuse du myocarde au cours des maladies infectieuses en général; en second lieu, le silence des auteurs et la pénurie des examens histologiques relativement au rôle des lésions du muscle cardiaque dans l'évolution des accidents typho-asystoliques de l'endocardite infectieuse.

I

L'affirmation d'une myocardite aiguë est en effet injustifiable au simple examen macroscopique, et le microscope vient souvent l'infirmer. Les mentions teinte feuille morte, pâleur et friabilité du tissu ne doivent pas suffire en l'espèce : même dans les cas où ces lésions grossières coïncident avec des symptômes cliniques de défaillance cardiaque

bien observés, il arrive souvent que la fibre musculaire paraît avoir son aspect et sa striation normales, et qu'on se demande s'il n'existe pas pour elle des altérations que la technique histologique actuelle est impuissante à déceler. Les lésions vasculaires et conjonctives sont plus faciles à constater; d'une fréquence considérable dans les myocardites chroniques où elles sautent à l'œil et occupent pour ainsi dire toute la scène, elles sont encore quelquefois au premier plan dans les myocardites aiguës elles-mêmes, comme Landouzy et Siredey l'ont montré pour la fièvre typhoïde, Rabot et Philippe dans la diphthérie. Les altérations parenchymateuses, par contre, comparativement à ce qu'on voit pour d'autres viscères, le rein par exemple, sont remarquables par leur rareté : et pour rares qu'elles soient elles sont pourtant loin d'être univoques; elles revêtent des aspects multiples quelquefois difficiles à mettre en évidence, nécessitant une technique histologique délicate et une description minutieuse.

De là, dans les traités d'anatomie pathologique, ces énumérations complexes, où le contraste est saisissant entre le peu de fréquence de la chose et la singulière richesse de ses variétés : tuméfaction trouble, nécrose, dégénérescence vitreuse, granuleuse, granulo-graisseuse. Et encore, ce tableau histologique où les mots au moins nous sont familiers, ne comprend-il pas dans son cadre plusieurs détails particuliers qu'on retrouve dans les cas épars publiés au cours de ces dernières années. C'est ainsi que Weill et Barjon [1], puis leur élève Bouchot [2] ont décrit au cours de diverses maladies infectieuses (rhumatisme, érysipèle, dothiénentérie) des myocardites avec intégrité du tissu conjonctif et des vaisseaux et consistant uniquement en fines lésions de la fibre cardiaque : aspect tubulé de la fibre, raréfaction des fibrilles élémentaires, prolifération du protoplasma périnucléaire, noyaux larges, étalés en forme de dalles (*kernplatten* d'Ehrlich). C'est ainsi que Mollard et Regaud [3] étudiant la

1. Weill et Barjon, *Arch. de méd. expérim.*, 1895, et *Rev. des maladies de l'enfance*, 1896.
2. Bouchot, Thèse de Lyon, 1897.
3. Mollard et Regaud, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897.

myocardite diphthéritique expérimentale, décrivent, outre le processus hyperplasmique cité plus haut, une vacuolisation de la fibre musculaire consistant en cavités creusées aux dépens de la cellule cardiaque et contenant non pas de la graisse, mais un liquide clair, peu albumineux.

Mais de toutes ces lésions, assez rares, nous le répétons, la plus rare est la dégénérescence graisseuse vraie, contrôlée par la réaction de l'acide osmique. Le mot est souvent prononcé, la chose n'est pas souvent rencontrée, les aveux des auteurs qui l'ont recherchée en font foi. « La dégénérescence graisseuse des cellules myocardiques, dit Letulle « dans son *Traité d'anatomie pathologique*, constitue une « lésion exceptionnelle au cours des maladies aiguës, et « même à la suite de l'infection streptococcique puerpérale, « (où j'ai pu l'observer plusieurs fois) après les ictères gra- « ves infectieux ou toxiques comme après la plupart des « autres maladies infectieuses, la dégénérescence graisseuse « des faisceaux cardiaques est extrêmement rare. Nous ver- « rons qu'il en est de même pour les différentes cachexies « chroniques. Parfois cependant on pourra rencontrer au- « dessous d'un foyer de péricardite aiguë ou d'endocardite « aiguë quelques cellules musculaires en voie de dégéné- « rescence graisseuse. Néanmoins cette lésion constitue la « grande exception. »

C'est là un aveu qui échappe souvent aux anatomo-pathologistes sincères qui interrogent leurs souvenirs et qui dressent le bilan de leurs observations personnelles. Dans un travail que nous rapportons plus loin en détail, Brault[1] constate que, depuis plusieurs années que son attention est attirée sur ce point, il n'a pu recueillir que quatre observations démonstratives de myocardite aiguë, dont deux de dégénérescence vitreuse et deux de dégénérescence graisseuse.

Quant aux auteurs qui ont recherché de propos délibéré la dégénérescence graisseuse et qui l'ont rencontrée d'une façon plus ou moins fréquente, encore faut-il soumettre leurs

1. Brault, *Bullet. de la Société Anat.*, 1894.

travaux au contrôle d'un examen critique attentif; la plupart n'ont pas utilisé la réaction de l'acide osmique, et entremêlent dans leurs descriptions les termes de dégénérescence graisseuse, granuleuse, granulo-graisseuse, sur la synonymie, les rapports ou les différences desquels ils laissent le lecteur dans une incertitude et un vague peu concluants. Schwemm[1] a examiné tous les cœurs des sujets morts de diphthérie à l'hôpital de Göttingen pendant l'hiver 1890; ces cas atteignent le nombre de treize et les conclusions sont que les dégénérescences *graisseuse* et *granuleuse* existaient toujours, tantôt légères, tantôt intenses. Mais l'auteur ne donne pas la technique générale qu'il a suivie, et dans un seul cas (Observ. VIII) il spécifie qu'il a employé le contrôle de l'acide osmique; la dégénérescence graisseuse dans cette observation était considérable, colossale, dit Schwemm, et répartie (comme dans la plupart des cas observés) par plaques disséminées. Nous ferons remarquer pourtant que cette altération de la fibre cardiaque n'était pas accompagnée de lésions inflammatoires, soit parenchymateuses soit interstitielles, et que la description de l'auteur donne l'impression d'une dégénérescence par intoxication générale plutôt que d'une myocardite; les reins, en effet, présentaient des altérations de même ordre et l'enfant avait eu de fréquentes hémorrhagies nasales et buccales qui ont bien pu avoir leur part d'influence stéatosante sur la cellule musculaire. Quant aux autres cas, bien moins accentués, l'auteur nous avertit qu'il emploie le terme de *dégénérescence graisseuse* pour les pièces fraîches et celui de *dégénérescence granuleuse* pour les pièces durcies, estimant d'ailleurs que cette dernière lésion n'est que la première modifiée par les réactifs durcissants. On comprend le vague et la suspicion, surtout en l'absence de l'emploi de l'acide osmique, dont ces prémisses d'une légitimité douteuse entachent d'avance les descriptions histologiques qui suivent. Nous trouvons la réfutation de cette filiation admise par Schwemm dans un mémoire de Carl Gœbel[2].

1. Schwemm, Ueber die Veränderungen des Herzmuskels bei Rachendiphtherie (*Virchow's Arch.*, Bd 121, 1890).
2. Carl Gœbel, Beitrag zur fettigen Degeneration des Herzens (*Centralbl. f. allg. Pathol.*, sept. 1893).

Ce travail ne vise pas d'ailleurs la question des myocarcardites au cours des maladies infectieuses, puisque les 58 cœurs examinés par l'auteur appartiennent à des lésions valvulaires, de l'emphysème, des dilatations bronchiques, des cancers du pylore et du rectum, des néphrites, des intoxications phosphorées, des brûlures généralisées, etc.; mais dans cette étude sur la pathogénie de la dégénérescence graisseuse du myocarde, considérée au point de vue de la pathologie générale, Carl Gœbel réfute les idées et la nomenclature de Schwemm. « Plusieurs auteurs, dit-il, parlent « d'une dégénérescence granuleuse. Nous devons considérer « les phénomènes sur des préparations fraîches et sur des « préparations durcies. Sur les pièces fraîches je n'ai jamais « vu quelque chose que je puisse considérer comme de la « dégénérescence granuleuse. Mais même sur les pièces « durcies, je n'ai pu reconnaître avec certitude ce que « Schwemm désigne comme dégénérescence granuleuse et « qu'il considère comme un résidu de ce qu'était la dégéné- « rescence graisseuse à l'état frais. Même dans des cœurs « qui étaient totalement stéatosés, dont les coupes fraîches « ne laissaient rien voir de la structure normale, mais seu- « lement des gouttelettes graisseuses à côté les unes des « autres, toute trace de dégénérescence graisseuse disparaît « par les liquides usuels de durcissement (alcool, Muller)... « Certainement les fibres musculaires du cœur durcies « présentent souvent, surtout dans les préparations à la « glycérine, un aspect granuleux particulier, mais je suis « enclin à rapporter cela à une action des réactifs plutôt « qu'à une altération vitale, sans cependant vouloir donner « sur ce point un jugement définitif. » Intéressante critique, précieuse leçon de scepticisme que cette discussion entre deux auteurs de mémoires importants, dont l'un affirme la transformation de la stéatose en dégénérescence granuleuse sous l'influence des réactifs durcissants et admet l'équivalence des deux lésions, tandis que l'autre dénie à ces réactifs une action semblable, en leur en attribuant une autre plus radicale et plus extraordinaire encore; et n'avions-nous pas raison de dire plus haut que le mot nous est plus familier

que la chose et que nous devons demander à chaque observation des garanties qui malheureusement font le plus souvent défaut. Le travail de Scagliosi[1], basé sur l'examen de 6 cœurs diphtériques est aussi peu probant : l'auteur y parle aussi de dégénérescence graisseuse à l'état frais, granuleuse sur les pièces durcies, le tout sans emploi de l'acide osmique. Il se dégage évidemment du dépouillement de toutes ces publications une sensation de vague et de confusion à laquelle Krehl[2] a voulu se soustraire en procédant par dosage chimique qu'il prétend plus exact que l'histologie : il a trouvé par cette méthode une augmentation de la graisse dans l'intoxication phosphorée et quelques anémies graves, pas d'augmentation dans les lésions valvulaires et les myocardites chroniques, pas ou peu dans les maladies infectieuses.

Nous pouvons en somme conclure que la stéatose infectieuse du myocarde est remarquablement rare, et l'observation que nous publions plus loin présente à ce point de vue un certain intérêt. Il nous reste maintenant à examiner l'importance qu'elle peut avoir aussi au point de vue de la question mal étudiée jusqu'ici de l'état du myocarde au cours de l'endocardite infectieuse.

II

Sur ce chapitre, il semble à première réflexion que les documents histologiques ne doivent pas faire défaut, tant la lésion du myocarde peut être logiquement soupçonnée. Voilà en effet une maladie infectieuse au premier chef, d'allure typhique ou septicémique, et dont, par surcroît, la localisation primitive est juxtaposée au myocarde : conditions générales et conditions locales, tout conspire pour que le muscle cardiaque soit intéressé, et si la myocardite infectieuse a des chances de réalisation, ce doit être *a priori* dans cette affection. Nous allons voir pourtant que les observa-

1. Scagliosi, *Virchow's Arch.*, 1896.
2. Krehl, *Deutsch. Arch. für klinische Med.*, Bd 51. Analysé in *Centralblatt*, 1894.

tions à l'appui sont bien plus rares qu'on n'aurait pu le supposer.

Il nous faut évidemment, dans cette appréciation, faire une place à part aux foyers de myocardite suppurée, qui sont connus et bien décrits. Lancereaux[1] signale leur fréquence relative et cite à l'appui les témoignages déjà anciens de Hope, Cazenave, Craigie, Lemaire, Murchison, Laking. Plus près de nous, mentionnons entre autres les observations de Martin[2] (blennorrhagie, endocardite ulcéreuse, abcès du myocarde renfermant le gonocoque) et de Councilman[3]. Mais si nous nous en tenons aux cas de myocardite non suppurée, nous voyons que les auteurs classiques sont fort peu catégoriques à ce sujet. La thèse de Lion[4] ne contient qu'un cas d'examen histologique du myocarde, c'est l'observation IX : « Le muscle cardiaque, dit-on simplement, « a subi par places la dégénérescence graisseuse, par places « l'atrophie vraie, par places l'atrophie avec prolifération « nucléaire et processus scléreux. » Le livre plus récent de Martha[5] n'est pas plus explicite, nous n'y trouvons que les lignes suivantes : « Le tissu musculaire, dans certains cas, « s'enflamme également, la myocardite étant soit primitive, « soit consécutive à la phlegmasie séreuse. » Eichhorst au contraire est absolument affirmatif : « La dégénérescence « graisseuse, dit-il dans son *Traité de pathologie interne*, est « très marquée sur le myocarde; on y trouve dans bien des « cas la cause prochaine de la mort. On peut observer aussi « la dégénérescence cireuse. D'autres fois on trouve le « muscle cardiaque absolument intact, mais cela n'arrive « que dans les cas où l'affection a évolué très rapidement. » Remarquons d'ailleurs que cette opinion est simplement énoncée, sans rappel ni citation d'aucun examen histologique à l'appui.

Si nous passons aux monographies spéciales, aux thèses inaugurales de ces dernières années, nous voyons également

1. *Traité d'Anat. path.*
2. MARTIN, *Revue méd. de la Suisse Romande*, 1892.
3. *Americ. Journ. of med. Sc.*, 1893.
4. LION, Essai sur la nature des endocardites infect. (thèse de Paris, 1890).
5. MARTHA, *Des endocardites aiguës* (collection Charcot-Debove).

que l'observation du myocarde ne tente pas la curiosité des auteurs. La thèse de Hugonnet[1] est muette à cet endroit; dans celle de Pineau[2] on ne rencontre qu'un examen, et il est négatif; celle d'Aublé[3] ne renferme qu'un cas, révélant un certain degré de sclérose dans le myocarde; enfin celle de Godonnèche[4] ne présente aucune recherche à ce sujet. Disons pourtant qu'il est remarquable, en opposition avec cette lacune des thèses tout à fait récentes, de rencontrer dans le travail inaugural de Caubet[5], datant de près de 30 ans, deux observations assez importantes. L'une, due à Hayem et Duguet, remonte à 1865 : on y note l'aspect pâle, mou, friable du myocarde, et, au point de vue histologique, des granulations graisseuses occupant, dit-on, une partie ou la totalité de l'épaisseur des éléments musculaires; en outre, une infiltration interfibrillaire de petites cellules, réunies par une substance amorphe très granuleuse.

La coloration jaune, disent les auteurs, paraît due à des granulations fines et abondantes.

La seconde observation provient du service de Laboulbène qui la rapporte, d'ailleurs, dans son *Traité d'anatomie pathologique*.

L'examen histologique, fait par Malassez dans le laboratoire de Ranvier, est ainsi conçu : « Le tissu cardiaque n'est « pas sain. On constate *une dégénérescence graisseuse* des « fibres du myocarde. Cette altération est disséminée sur « différents points, elle est surtout bien marquée au niveau « des parties pâles qui constituent les marbrures de la sur- « face interne du ventricule gauche. La striation des fibres « a disparu; elle est remplacée par un état granuleux très « manifeste. Les fibrilles sont atteintes tantôt par groupes, « tantôt isolément, et dans une portion plus ou moins « grande de leur largeur. »

1. Hugonnet, L'endocard. infect. d'origine puerpérale (thèse de Paris, 1893).
2. Pineau, Variétés cliniques et pathogénie des endoc. infect. (thèse de Paris, 1893).
3. Aublé, L'endocardite pneumonique (thèse de Paris, 1893).
4. Godonnèche, Contribut. à l'étude des endoc. infect. (thèse de Paris, 1893).
5. Caubet, Des affections ulcéreuses du cœur dans les maladies graves (thèse de Paris, 1872).

Restent maintenant les observations éparses dans les recueils périodiques. Ici encore nous trouverons peu à glaner. His[1] a vu dans un cas le tissu musculaire normal, sauf quelques noyaux proliférés et quelques amas cellulaires dans la paroi ventriculaire et dans les piliers. Leyden[2] signale dans le voisinage des lésions endocardiques quelques fibres musculaires nécrosées. Enfin Thayer et Blumer[3] constatent simplement dans un cas, sur des coupes de myocarde à l'état frais, après congélation, que le muscle montre « une dégénérescence graisseuse assez étendue ». Mais deux observations surtout émergent au milieu de ces mentions plus ou moins vagues ou laconiques; elles appartiennent à Brault et méritent par leur importance d'être rapportées ici *in extenso*[4].

Observation I. — Jeune fille de 20 ans, ayant eu 2 ans auparavant une attaque de rhumatisme articulaire avec manifestations cardiaques. A partir de cette époque, mais à d'assez longs intervalles, elle fut prise d'accès d'étouffement. Bientôt elle entrait à l'hôpital, présentant des phénomènes d'asystolie très marquée. On entendait nettement un souffle au premier temps à la pointe et un roulement présystolique. Les bruits du cœur, d'abord assez nets, s'assourdirent au point qu'on ne percevait plus de son distinct, mais une sorte de bruissement et de remous très confus.

Le pouls devint faible, petit, inégal, en même temps que précipité. La dyspnée était extrême; les lèvres, les extrémités étaient froides et cyanosées; après 25 jours de lutte et une agonie très cruelle, la mort survenait.

A l'autopsie, on trouva le ventricule gauche très dilaté. L'orifice mitral avait à peu près 10 centimètres de circonférence, mais ses bords étaient indurés, rugueux, avec petites végétations sessiles. Les tendons du pilier postérieur étaient épaissis et diminués de longueur. Il existait une plaque assez étendue d'endocardite récente au-dessous des valvules sigmoïdes et de la valvule mitrale, empiétant sur le ventricule. L'orifice aortique était rétréci.

Après section du ventricule gauche, la paroi cardiaque apparaît mouchetée, bigarrée. La teinte générale du cœur est normale, mais sur le fond rouge brun se détachent un grand nombre de petites ma-

1. *Berlin. klin. Woch.*, 1892.
2. *Deutsch. med. Woch.*, 1893.
3. *Archives de méd. expérim.*, 1895.
4. *Bullet. de la Société anatomique*, 1894.

cules blanc grisâtre ou blanc jaunâtre à contours très nets, de dimensions à peu près égales, mais de formes variables. On peut comparer l'aspect offert par le cœur en cette circonstance à la disposition que présente le foie lorsque le centre du lobule est rougeâtre et la périphérie jaune clair. L'alternance de deux teintes doit, lorsqu'elle existe, attirer l'attention.

Les taches et les mouchetures étaient appréciables sur toute l'étendue du cœur, sous le péricarde, sous l'endocarde, au niveau du ventricule gauche, du ventricule droit et des oreillettes. Sur les piliers, la lésion était très facile à observer.

Les reins étaient mous, la substance corticale jaunâtre; le foie ne présentait pas les lésions avancées du foie cardiaque.

Obs. II. — La seconde observation nous a été communiquée par M. Barth. Il s'agissait d'une jeune femme qui était entrée à l'hôpital dans un état désespéré, et qui mourut le soir même. On ne put obtenir que des renseignements très incomplets, mais cependant en tenant compte de la marche de la maladie et des signes stéthoscopiques perçus au niveau du cœur, on posa le diagnostic d'endocardite infectieuse.

A l'autopsie, on trouva l'une des sigmoïdes perforée; sur les bords de la perforation était adhérente une grosse végétation friable. Immédiatement au-dessus de la valvule sigmoïde se voyait une ulcération profonde donnant accès à un trajet fistuleux comblé par un tissu mollasse, se prolongeant dans le ventricule droit à la base de la valvule tricuspide, mais sans qu'il y eût communication véritable entre les deux cœurs.

En dehors de ces lésions d'endocardite ulcéreuse et végétante, ce qu'il y avait de plus net, c'était l'apparence mouchetée du myocarde aussi bien au niveau de la paroi ventriculaire que sur les piliers. L'opposition de teinte était beaucoup plus appréciable sur les colonnettes charnues de la partie interne du ventricule et sur les piliers que partout ailleurs.

Mais les lésions étaient à peine visibles sous le péricarde, comme dans le fait précédent, le foie, mais surtout le rein blanc jaunâtre, pâle, présentaient les lésions habituelles aux maladies infectieuses.

Dans ces deux cas, l'examen microscopique fournit des résultats identiques. Les points blanc jaunâtre correspondaient à des foyers de dégénérescence graisseuse de la fibre cardiaque exactement limitée à l'étendue de la plaque. Immédiatement en dehors, les segments musculaires présentaient leur striation normale. D'ailleurs, la forme générale de la fibre était conservée. Ainsi, sur les coupes des piliers faites suivant leur longueur, on voyait alternativement des fibres

chargées de graisse, auxquelles faisaient suite des segments dont la striation était à peu près régulière.

Les détails de cette altération ne peuvent être convenablement appréciés, que si l'on fait agir l'acide osmique soit directement, soit après durcissement de la pièce dans les bichromates. Pour quiconque met ce procédé en pratique, il est évident qu'il donne des résultats beaucoup plus précis que ceux obtenus avec les autres méthodes d'examen.

On trouve peu de cellules lymphatiques dans les espaces interfasciculaires, les vaisseaux ne paraissent pas lésés. Sur les coupes longitudinales ou transversales on voit que, au niveau de la partie dégénérée, les noyaux sont beaucoup moins nombreux et se colorent avec plus de difficulté.

L'auteur termine sa communication par les considérations suivantes :

« Comme on peut le remarquer d'après les deux obser- « vations qui précèdent, la lésion du cœur n'est nullement « généralisée à toute l'étendue du myocarde; elle s'est « effectuée par districts, d'une façon assez régulière cepen- « dant pour que la plupart des régions atteintes aient à peu « près les mêmes dimensions. Pour expliquer cette altéra- « tion, on ne saurait invoquer le rôle des vaisseaux qui « presque tous, ainsi qu'il a été dit, étaient indemnes, et « d'ailleurs cette désintégration ne rappelle nullement celle « des infarctus.

« La dissémination des foyers de dégénérescence plaide « au contraire en faveur d'une intoxication dont les effets « ont été simultanés. En chaque point les lésions paraissent « récentes et contemporaines, car le tissu conjonctif ne par- « ticipe pas au processus et n'est pas hypertrophié.

« Il est donc présumable que la désintégration par îlots « des fibres cardiaques est, au même titre que l'endocardite « qui l'accompagnait, la manifestation d'une septicémie.

« Cette conclusion ne se trouve pas appuyée dans nos « deux faits sur des preuves suffisantes, mais elle corres- « pond à l'hypothèse la plus vraisemblable.

« Reste à savoir si cette dégénérescence est la principale « cause des phénomènes asystoliques, ou si elle n'a que la

« valeur d'une lésion purement accidentelle et contingente.
« Dans cette manière de voir, elle devrait être placée à côté
« des déterminations toxi-infectieuses dont l'examen micro-
« scopique permet de constater souvent les traces dans le
« foie, le rein et la rate en particulier, et qui ne représentent
« que des éléments secondaires de l'infection générale.

« L'avenir jugera cette question. Tout aussi bien, pour
« ne pas tirer de ces deux faits des conclusions prématurées,
« nous ferons les réserves suivantes : 1° il convient d'éta-
« blir si cette lésion est aussi rare que nos recherches nous
« le font supposer; 2° on doit se rappeler que la lésion n'est
« pas généralisée à tout le myocarde et que, pour juger de
« son inportance, on doit faire porter l'examen sur les
« piliers, les deux ventricules et les oreillettes. En somme,
« au point de vue de l'histologie fine, tout examen d'un
« cœur est assez long. Quel que soit le rôle de cette lésion,
« elle n'en est pas moins importante à connaître, car elle
« paraît tout à fait indépendante de la transformation
« vitreuse, l'une des formes les mieux connues de la myo-
« cardite dans les septicémies. »

Évidemment, l'histoire clinique des deux malades qui font l'objet de ce travail de Brault est un peu sommaire : la première ne nous fournit aucune courbe thermométrique, les phénomènes asystoliques paraissent avoir prédominé sur les symptômes infectieux, et l'endocardite aiguë simplement végétante constatée à l'autopsie, laisse le lecteur perplexe au sujet de la nature vraiment infectieuse ou simplement rhumatismale de l'affection. Quant à la seconde observation, malgré l'absence de renseignements cliniques, la malade ayant succombé le jour même de son entrée à l'hôpital, les lésions ulcéreuses constatées ne laissent aucun doute sur la nature septique de l'endocardite. Du reste Brault, en publiant sa description histologique, ne paraît intéressé que par l'existence d'une altération qu'il considère comme rare, la dégénérescence graisseuse, et n'attire pas l'attention sur le côté étiologique. Or, ces deux cas de stéatose cardiaque se trouvent être des endocardites infectieuses. Cette question de la participation organique du myocarde à l'anatomie

pathologique de l'endocardite infectieuse nous paraît mériter d'être posée, et les cas semblables se multiplieraient probablement si on se donnait la peine de les rechercher.

Nous apportons ici notre contribution avec l'observation personnelle que nous avons recueillie et qui a été le point de départ de notre travail.

Observation (*personnelle*). — B. L..., âgé de 23 ans, domestique, entre dans notre service, salle Saint-Pierre, n° 21, le 17 septembre 1898, se plaignant depuis trois semaines de lassitude, de faiblesse, de dyspnée et de palpitations et de quelques douleurs vagues dans les genoux, dans les articulations des doigts. Pas de fièvre.

Il ne peut donner aucun renseignement sur ses antécédents héréditaires; bonne santé dans la jeunesse. Pas de fièvre typhoïde, pas de rhumatisme articulaire aigu : pourtant, à différentes reprises, ses articulations ont été raides et douloureuses, sans qu'il fût obligé d'interrompre son travail. Pas de syphilis, pas d'alcoolisme.

Il y a six ans, le malade aurait eu une affection aiguë qu'il qualifie de refroidissement et qui l'obligea à garder le lit deux mois. Les symptômes qu'il se rappelle sont assez vagues : peu de fièvre, toux légère, faiblesse générale; c'est peut-être la grippe qui cadrerait le mieux avec cette description. Quoi qu'il en soit, depuis ce moment il aurait souffert de palpitations et de dyspnée à l'occasion des efforts, tout en restant capable de continuer son travail.

Il y a trois semaines, il fut pris de palpitations, de points dans le côté gauche, et dut s'aliter. Son état restant stationnaire, il se décida à entrer à l'hôpital.

Au premier coup d'œil, le sujet paraît pâle, anémique; il se plaint de lassitude. Bien que la langue soit bonne, il accuse de l'anorexie et quelques troubles gastriques. Les articulations des genoux et des doigts sont un peu douloureuses, bien qu'on n'y constate pas de gonflement ni de rougeur appréciables. La toux est nulle, mais il existe un certain degré de dyspnée. Température normale; pas d'albuminurie.

Au cœur, on localise le choc de la pointe dans le 5e espace, sur la ligne mamelonnaire; ce choc est vigoureux, bien limité, on ne constate aucun frémissement. Les battements sont assez rapides, mais réguliers, pas la moindre arythmie.

A l'auscultation, souffle systolique assez intense à la pointe, se propageant dans l'aisselle. Au niveau du sternum, vers le 3e et le 4e espace intercostal, on perçoit un souffle diastolique, prolongé, à timbre grave et aspiratif. Pas de battements artériels cervicaux. Pas de pouls onguéal, pas de souffle crural de Duroziez. Pouls radial régulier, de force et de tension moyennes.

Aux poumons, la respiration est un peu obscure aux deux bases en

arrière. On entend dans le tiers inférieur, des deux côtés, des frottements qui se prolongent en avant sur la ligne axillaire.

Foie normal, ne dépassant pas les fausses côtes.

Diagnostic provisoire et résumé : endocardite et pleurésie sèche bilatérale, sans fièvre actuellement. Insuffisance mitrale et aortique. Si l'affection est de nature rhumatismale, le cas est remarquable par le peu d'intensité des arthropathies (quelques douleurs vagues sans gonflement ni rougeur dans les genoux et les articulations phalangiennes des mains).

10 octobre. Mêmes symptômes, mêmes signes. Dyspnée légère, pâleur, un peu d'amaigrissement. Mêmes signes cardiaques, mêmes signes de pleurésie sèche bilatérale. Du côté des articulations, le malade se plaint toujours simplement de quelques douleurs vagues et intermittentes. Mais depuis le 1er octobre, la température est devenue fébrile et a oscillé entre 38° et 39°.

8 novembre. La fièvre se maintient dans les mêmes proportions, avec des intervalles apyrétiques de trois à quatre jours. La faiblesse et la pâleur s'accentuent, l'état général est plus compromis. Pouls 120, régulier; mêmes souffles cardiaques, mais plus rudes. On constate le double souffle de Duroziez, mais seulement avec une pression stéthoscopique d'une intensité très exacte. Frottements pleuraux persistant aux deux bases. Quelques douleurs dans les articulations des doigts. Dans l'hypothèse d'endocardite et de pleurésie de nature rhumatismale, on donne 4 grammes de salicylate de soude.

14 novembre. Mêmes signes cardiaques et pleurétiques, même fièvre, même état général. Mais les battements cardiaques paraissent violents, le choc de la pointe soulève la paroi thoracique avec une vigueur insolite. Il existe en outre un autre point de soulèvement systolique très accentué dans la région sus-apexienne, dans le 3e espace intercostal le long du bord gauche du sternum. Cette impulsion violente du cœur oriente le diagnostic du côté d'une endocardite aiguë, sans rien préjuger relativement à la possibilité d'une endocardite ancienne remontant à la maladie d'il y a six ans et pouvant, elle aussi, jouer son rôle dans les signes stéthoscopiques d'insuffisance mitrale et aortique. En outre, on note, à l'appui du diagnostic de cardiopathie aiguë, un frottement péricardique dans le 3e espace, le long du bord droit du sternum.

Comme état général, le malade dit avoir beaucoup maigri depuis deux mois.

La température est irrégulière, vallées apyrétiques entre des pics fébriles. En même temps que ces symptômes infectieux, le malade accuse des troubles respiratoires, il a la sensation d'un poids, d'un étau épigastrique, et la dyspnée l'empêche de dormir. La rate n'est pas hypertrophiée. On continue le salicylate, on applique un nouveau vésicatoire sur la région précordiale, et on prescrit de renouveler souvent cette révulsion.

18 novembre. Même état. Douleurs vagues dans les membres. On supprime le salicylate que le malade supporte mal.

3 décembre. L'éréthisme cardiaque est toujours remarquable : battements soulevant violemment la paroi, bien que le pouls reste régulier. En outre, au moment du choc de la pointe, on observe un retrait de la région épigastrique (mouvement de roulis). La température s'est élevée à 39°,5. On donne 5 grammes de salicylate de soude.

14 décembre. Mêmes signes cardiaques. En outre, on constate aujourd'hui un frémissement systolique intense à la pointe. Depuis que le malade prend de nouveau du salicylate (3 décembre), la fièvre a disparu ainsi que les douleurs vagues des genoux et des mains. Mais il ne peut tolérer le médicament à cause, dit-il, de douleurs d'estomac on le supprime.

17 décembre. La température est remontée à 38°,9. On prescrit de nouveau le salicylate.

22 décembre. Apyrexie. On supprime le salicylate. Albuminurie assez considérable, constatée pour la première fois.

26 décembre. L'apyrexie persiste. Mais le malade, de plus en plus pâle et amaigri, est tourmenté en outre par des sensations de douleurs épigastriques et de dyspnée tout à fait angoissantes. Il est assis sur son lit, pâle et un peu cyanosé. Le foie déborde maintenant les fausses côtes de deux travers de doigt et est très douloureux à la pression : il s'agit évidemment, avec une intensité inaccoutumée, de la sensation de barre épigastrique que donne souvent le foie cardiaque. Les battements du cœur sont toujours aussi violents, on voit de loin la paroi thoracique énergiquement soulevée. Le frémissement de la pointe est toujours accentué. Au milieu de ces signes à la fois d'éréthisme et d'insuffisance cardiaques, le *pouls reste parfaitement régulier*, à 124.

27 décembre. Mêmes signes. Urines rares, 300 grammes.

28 décembre. Anurie presque complète. Le malade est extrêmement pâle, le teint plombé et la physionomie anxieuse. Le foie déborde toujours les fausses côtes. Pas de fièvre. Pouls toujours régulier. Pas d'œdème des jambes, mais un peu d'œdème lombaire. Lèvres cyanosées. Infusion de digitale 0 gr. 50.

31 décembre. Urines 700 grammes. Température 38°,6. Même dyspnée, mêmes douleurs épigastriques.

2 janvier. Ce matin, le malade est immobile, étendu sur le dos, dans un demi-coma. Les derniers jours, l'amaigrissement a subi encore une augmentation très rapide. Délire. On ne peut lui faire lever le bras ni tirer la langue. La pression de l'abdomen est toujours très douloureuse et lui arrache des gémissements. Les membres inférieurs sont maintenant fortement œdématiés. Le nez et les mains sont refroidis. Le pouls est petit, *mais reste toujours imperturbablement régulier*. Le malade, avec sa maigreur, son aspect cachectique d'une part, ses troubles circulatoires de l'autre, réalise un tableau clinique spécial,

mélange à parties égales de défaillance cardiaque et de septicémie.

On retire de la veine céphalique dans une seringue stérilisée 2 centimètres cubes de sang qu'on met en culture.

3 janvier. Le malade a succombé hier dans la soirée.

Nécropsie. — Le cœur est gros, et pèse 590 grammes. Le péricarde ne contient pas de liquide, mais sa surface, au niveau de la base, est recouverte d'exsudats fibrineux. L'insuffisance aortique est contrôlée et est manifeste par l'épreuve de l'eau.

La grande valve de la mitrale est dure, épaissie, raide, résistante à la coupe, épaisse à la section : elle paraît bien présenter là les vestiges d'une inflammation plus ou moins ancienne. Les cordages tendineux sont également durs et épaissis. En fait de lésions tout à fait récentes, on constate seulement quelques granulations framboisées sur le bord libre de la valve : ces granulations, au nombre de 5 à 6, ont la dimension d'une tête d'épingle, elles rappellent par leur aspect et leurs dimensions les végétations vénériennes du sillon balano-préputial Ce sont là des lésions d'endocardite aiguë, mais qui ne présentent ni l'exubérance, ni les ulcérations qu'il est commun de rencontrer dans l'endocardite infectieuse. Les sigmoïdes offrent des altérations d'une intensité aussi peu considérable : les 3 valves sont adhérentes entre elles au niveau de leurs angles, et on voit sur le milieu de leur face ventriculaire, dessinant la ligne d'affrontemont des valvules, une traînée de petites granulations. Devant ces lésions d'endocardite aiguë très nettes, mais en définitive modérées relativement aux grosses altérations de l'endocardite ulcéreuse ordinaire, nous faisons la réflexion que l'aspect de l'endocarde n'explique pas suffisamment ni les phénomènes asystoliques, ni les symptômes infectieux dont le mélange avait imprimé son double cachet à l'évolution clinique de la maladie, et nous exprimons l'avis préalable que le myocarde doit être le siège de lésions ayant probablement joué le principal rôle. En effet, le muscle cardiaque présente une teinte gris-brun et se déchire à la moindre traction avec une facilité remarquable.

La cavité pleurale droite contient un épanchement assez abondant. Quelques adhérences du poumon gauche. Le foie, volumineux, présente à la coupe l'aspect classique du foie muscade, du foie cardiaque.

La rate a à peu près le double de ses dimensions normales.

Les reins présentent des pyramides d'une teinte rouge violacée; la substance corticale paraît un peu pâle, d'une couleur légèrement blanc jaunâtre. La capsule est mince et se décortique facilement.

Il n'existe d'infarctus dans aucun organe.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

1° *Myocarde*. — Deux fragments ont été recueillis en des points différents du ventricule gauche, fixés à l'alcool, durcis à la gomme, coloration par le picro-carmin, hématéine et éosine, hématéine et picro-

carmin; conservation dans la glycérine ou dans le baume. Un grand nombre de coupes ont été traitées par l'acide osmique.

On constate la présence de lésions interstitielles et parenchymateuses.

a) Lésions interstitielles.

Les coupes sont parcourues, comme le montre la figure, par un assez grand nombre de travées scléreuses qui envoient des ramifications arborisées. Ces arborisations s'anastomosent çà et là, et les plus minces forment parfois de petits anneaux complets. Ces bandes conjonctives ont une largeur variable, mais jamais bien considérable; elles restent toujours des bandes ayant la disposition du tissu interstitiel normal épaissi, et l'on ne trouve pas de ces larges plaques fibroïdes, uniformes, d'aspect cicatriciel, contenant des débris musculaires enchâssés. L'aspect est assez bien celui d'une cirrhose.

On trouve presque toujours des artères dans ces bandes scléreuses, au moins dans celles d'un certain volume. En tout cas, tous les vaisseaux un peu importants sont contenus dans ces travées conjonctives.

L'abondance de ces travées n'est pas identique partout, et à côté des points où elles sont nombreuses (plus même que dans la figure) on trouve quelques coupes où elles sont assez clairsemées. Mais la lésion est diffuse néanmoins, car en débitant complètement les fragments en coupes, nous voyons, dans le même fragment, la sclérose diminuer, redevenir étendue, et ainsi de suite. D'ailleurs l'aspect de beaucoup le plus fréquent était celui représenté dans la figure.

Ce tissu se colore en rose pâle par le picro-carmin. Il est peu dense, formé de fins tractus ondulés, présente à peu près l'aspect décrit parfois sous le nom de sclérose molle. Les noyaux ne sont pas très nombreux en général. En quelques points cependant, on voit à la limite d'une travée fibreuse des petites cellules rondes formant un amas irrégulier qui s'infiltre en partie entre les fibres musculaires adjacentes. Il s'agit en somme d'une sclérose jeune en évolution active, et non d'un tissu fibreux d'aspect plus ou moins cicatriciel.

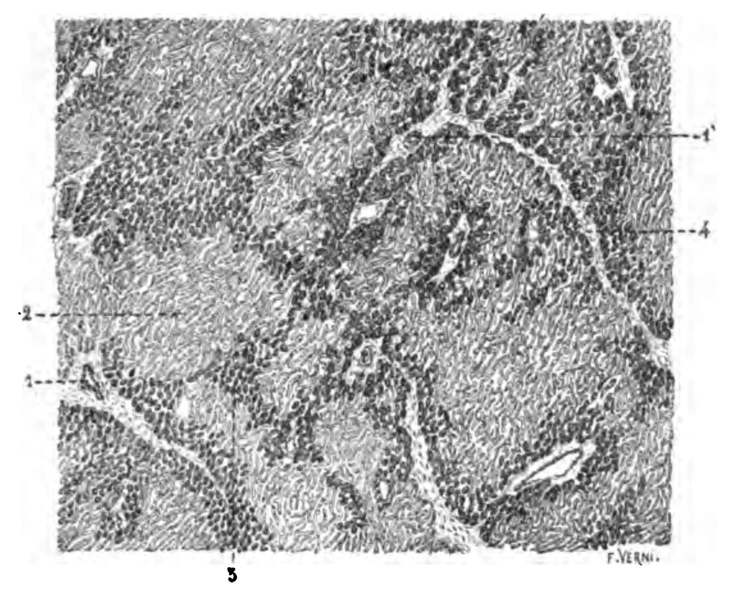
Les vaisseaux de divers calibres ne présentent aucune lésion. Il n'y a pas trace d'endartérite; pas d'oblitérations vasculaires; pas d'hémorrhagies.

Il est à noter aussi qu'il n'y a pas de surcharge graisseuse.

b) Lésions parenchymateuses. A un faible grossissement on est immédiatement frappé par un aspect tigré très prononcé. Le tissu musculaire coloré en marron par le carmin est semé de grandes plaques de forme très variable et à contours très irréguliers, de coloration blanc jaunâtre, à éclat brillant, dans lesquelles on distingue déjà des gouttelettes réfringentes. L'aspect est plus frappant sur les coupes traitées par l'acide osmique, car alors toutes ces plaques tranchent vivement par leur coloration noire. L'abondance de ces plaques et leurs dimensions varient un peu avec les coupes; le plus souvent, elles sont suffisamment nom-

breuses et étendues pour occuper autant d'espace que les zones de fibres saines; dans quelques coupes, elles forment un semis de petites taches. Leur répartition est assez uniforme en ce sens qu'on les rencontre dans toutes les coupes et qu'elles sont semées dans toute l'étendue de chaque coupe.

Cette dégénérescence est en général plus étendue dans les régions où la myocardite interstitielle est plus abondante; mais elle reste assez confluente même dans les points où la sclérose est réduite au minimum.



Coupe du ventricule gauche colorée au picro-carmin et traitée par l'acide osmique; conservation dans la glycérine. — Faible grossissement (Reichert, oc. 3, obj. 3). — Les fibres cardiaques se trouvent coupées obliquement.

1, 1', Artères.
2, Zone de fibres saines.
3, Zones de fibres dégénérées et colorées en noir par l'acide osmique.
4, Bande de sclérose bordée en grande partie par des fibres dégénérées.

Elle existe dans toute l'épaisseur du ventricule; il n'y a pas de prédominance bien nette pour les portions sous-endo ou sous-péricardiques, et il y a même bien peu de ces plaques qui ne soient pas séparées de ces membranes par une bande de fibres saines. Un grand nombre des travées conjonctives sont bordées [4] par une zone plus ou moins épaisse de fibres dégénérées, mais cette bordure n'est pas toujours complète. Assez souvent on voit des plaques dégénérées plus ou moins vastes (3) isolées des travées conjonctives, au centre des îlots que celles-ci circonscrivent.

A un fort grossissement, on constate que la dégénérescence est encore plus étendue qu'elle ne le paraissait à un faible grossissement.

En effet, dans les zones qui semblaient saines [2], on trouve un assez grand nombre de fibres dégénérées qui échappaient au faible grossissement, parce qu'au lieu d'être groupées en plaques, elles sont isolées, formant de petits foyers n'ayant parfois que les dimensions d'une cellule cardiaque.

On constate, de plus, qu'il s'agit bien réellement d'une dégénérescence graisseuse, c'est-à-dire d'une transformation de la fibre cardiaque elle-même. On voit, en suivant une fibre qui était absolument normale jusque-là, apparaître tout à coup à son intérieur des gouttelettes graisseuses nombreuses et assez volumineuses qui presque immédiatement la remplissent complètement, transformant la fibre en un véritable boyau uniquement rempli de gouttes de graisse colorées en noir par l'acide osmique. Le plus souvent, surtout quand il s'agit de petits foyers, la fibre garde son individualité, ses limites nettes. Quand les gouttelettes ne sont pas très volumineuses, elles sont rangées en files longitudinales au contact les unes des autres, et conservent ainsi à la cellule entièrement graisseuse une certaine striation longitudinale. Ailleurs, les gouttes sont irrégulières, quelques-unes atteignent un volume considérable. Mais au sein de la plupart des plaques un peu étendues, il y a de nombreux points où il est impossible de reconnaître nettement les fibres constituantes : c'est un amas de gouttes de graisse de volumes divers, contenant quelques noyaux pâles, et parcouru par quelques lames conjonctives linéaires.

Les noyaux des fibres dégénérées sont généralement pâles, mais ils ne disparaissent que très tardivement.

Il est à noter que la transition entre les fibres saines et dégénérées est généralement brusque ; au contact de fibres entièrement graisseuses, on trouve des fibres absolument saines; et quand on suit une fibre dans le sens de sa longueur, dès que la graisse y apparaît, elle la remplit presque de suite complètement. De plus, il s'agit partout de véritables gouttes de graisse et non pas de simples granulations fines groupées autour du noyau ou disséminées dans la cellule; ce dernier aspect ne se rencontre que d'une façon absolument exceptionnelle.

La dégénérescence graisseuse, par son étendue et son intensité, est la lésion de beaucoup prédominante. Les fibres qui n'en sont pas atteintes sont généralement absolument normales. Cependant, on trouve de la dissociation segmentaire dans des points assez nombreux; mais nous n'avons pas constaté l'accentuation des traits scalariformes d'Eberth. De plus, on voit de-ci de-là quelques fibres présentant l'aspect fissuré ou tubulé : sur une coupe longitudinale, la substance contractile forme seulement une bordure, le centre étant occupé par un espace clair légèrement granuleux dans lequel est situé le noyau, espace clair qui parfois se continue sur la fibre sur une longueur correspondant à plu-

sieurs cellules. Les noyaux ont des dimensions assez irrégulières; il en est beaucoup de très volumineux, étalés. En quelques points, on trouve deux noyaux très voisins, situés dans le même fuseau protoplasmique, à côté l'un de l'autre, semblant appartenir à la même cellule cardiaque.

Pas de dégénérescence vitreuse ni d'autres lésions.

2° *Rein.* — Liquide de Muller; durcissement à la gomme; coloration au picro-carmin, à l'hématéine et éosine.

On ne constate pas d'autre lésion qu'une congestion assez marquée. Il n'y a pas de sclérose. Les tubes ne sont pas dilatés, leur revêtement épithélial est régulier, non desquamé, les cellules bien délimitées ont leur aspect normal, les noyaux se colorent bien. L'acide osmique ne révèle pas de granulations graisseuses.

Recherches bactériologiques. — Deux centimètres cubes de sang, retirés de la veine céphalique dans une seringue stérilisée, quelques heures avant la mort, furent confiés aux soins du Dr Nicolas qui a bien voulu mettre à notre service, avec son obligeance habituelle, sa compétence microbiologique bien connue.

Ensemencé en bouillon, le sang a donné, à l'œil nu, une culture épaisse, abondante, très visqueuse, ayant l'apparence glaireuse et la consistance de colle d'amidon très fluide. La végétation était déjà abondante après 24 heures. Au microscope, on observe de gros bacilles de longueur variable, les uns presque cocciformes, les autres assez allongés, dix fois plus que le diamètre. La culture est absolument pure, comme d'ailleurs l'ont prouvé des cultures d'isolement. Ce bacille se colore bien par les couleurs basiques d'aniline. Il ne reste pas coloré lorsqu'on le traite par la méthode de Gram-Nicolle. Il paraît entouré d'une auréole non colorée, ressemblant à une capsule, mais peu nette. Examiné directement dans le sang du lapin, il ne présente pas non plus de capsule nettement limitée.

Sur agar et gélatine, les cultures sont abondantes, riches, sous l'aspect de traînées épaisses, saillantes, d'un blanc laiteux pâle, ayant absolument l'apparence de colle d'amidon cuit fluide. Même aspect microscopique des bacilles qu'en bouillon : ils sont en général plus courts.

Sur pomme de terre, végétation très luxuriante avec le même aspect.

Trois lapins ont été inoculés dans la veine marginale de l'oreille avec des cultures en bouillon. Le premier reçut 1 cm. cube d'une culture âgée de 48 heures, et mourut en moins de 12 heures, avec seulement des lésions de congestion pulmonaire; le second, injecté avec 1/4 de cm. cube, succomba en moins de 36 heures. Le 3e reçut 1/8 de cm. cube et mourut très amaigri d'infection chronique au bout de 25 jours, sans présenter plus que les deux autres la moindre lésion du péricarde ni de l'endocarde.

De toutes ces observations, on peut conclure que le bacille en question peut être rapproché beaucoup du bacille de Friedländer, sinon

identifié complètement à lui, à cause seulement de l'absence de capsule nette dans le sang des animaux.

III

Si nous résumons dans une vue d'ensemble les traits principaux de cette observation, nous voyons un sujet jeune, ayant un passé cardiaque, puisque depuis quelques années, à la suite d'une affection aiguë, il avait de la dyspnée et des palpitations et puisque la nécropsie fit constater une hypertrophie du cœur et des vestiges d'endocardite ancienne; ce jeune homme se présente à l'hôpital au milieu de septembre, malade depuis trois semaines, pâle, déjà amaigri, en proie à des palpitations et à de l'oppression, avec un état général peu satisfaisant, et, comme localisations, quelques douleurs articulaires vagues dans les doigts et les genoux, un peu de pleurésie sèche bilatérale, et des signes d'insuffisance mitrale et aortique. Pendant trois mois et demi l'affection évolue en s'aggravant d'une façon régulière : l'état local s'accentue et se fixe de plus en plus du côté du cœur, sous forme d'exagération du souffle mitral, d'apparition d'un frémissement cataire, d'un frottement péricardique, d'un soulèvement systolique très violent de la région précordiale; parallèlement, l'état général décline de plus en plus; la fièvre, peu élevée, se caractérise pendant toute la durée de l'affection par un tracé où des périodes apyrétiques alternent avec des périodes fébriles oscillant de 38° à 39° en moyenne, la maigreur devient considérable; puis des signes d'insuffisance cardiaque s'établissent, caractérisés par de l'orthopnée, de la congestion hépatique, de la cyanose, et contrastant avec la régularité parfaite du pouls; et le malade succombe en asystolique autant qu'en infecté, typhique et cyanosé, sans qu'on puisse dire lequel des deux états, cardioplégique ou septicémique, prend la prédominance.

Deux centimètres cubes de sang recueillis aseptiquement dans la veine céphalique quelques heures avant la mort sont ensemencés et donnent des cultures d'un microbe présentant

tous les caractères du bacille de Friedländer, n'était l'absence de capsules bien nettes dans le sang des animaux infectés. A l'autopsie, le cœur est hypertrophié ; sur des vestiges d'endocardite ancienne s'est greffée une endocardite aiguë, mitrale et aortique, peu exubérante et pas ulcéreuse, si bien qu'on n'y trouve pas une explication suffisante des phénomènes infectieux d'une part, de la faillite cardiaque de l'autre. Mais le myocarde est le siège principal des lésions : mou, de teinte gris brun, se déchirant facilement ; il présente au microscope des vaisseaux sains, des lésions interstitielles jeunes, mais surtout une dégénérescence graisseuse énorme, révélée par l'acide osmique, répartie en îlots presque aussi nombreux que les îlots sains et d'une intensité comparable à celle de l'intoxication phosphorée.

La conclusion à tirer de cet examen est que c'est dans le muscle cardiaque qu'il faut chercher les lésions expliquant l'infection et la cardioplégie, et qu'il s'agit là d'un cas d'endocardite infectieuse où le myocarde a non seulement participé à l'inflammation, mais où il a été le principal intéressé.

Ce caractère plus myocardique qu'endocardique des lésions mérite d'être mis en relief et nous autorise à admettre non seulement qu'il peut exister des altérations de la fibre cardiaque dans l'endocardite infectieuse, mais qu'il est des cas où ces altérations occupent le premier rang. Ces conclusions générales établies, il nous reste à examiner avec quelques détails les faits principaux de notre observation et les interprétations qui doivent en découler. Nous ferons ainsi quelques réflexions en considérant la question sous ses principaux aspects, c'est-à-dire successivement au point de vue de la clinique, de l'anatomie pathologique, de la physiologie pathologique et de la bactériologie.

1° Au point de vue clinique, un point hors de contestation, c'est qu'il y a eu chez notre malade les symptômes et les signes d'une endocardite aiguë : témoin la fièvre, l'exagération toujours croissante du souffle mitral, le frémissement cataire apparu seulement au milieu de la maladie et s'accusant de plus en plus, le choc précordial très violent,

enfin les altérations péricardiques et endocardiques constatées à la nécropsie. Tout au plus pourrait-on contester le caractère vraiment infectieux de cette endocardite en se basant sur l'aspect des lésions qui n'étaient ni ulcéreuses ni même extrêmement exubérantes, en remarquant que la fièvre n'a pas été très élevée, qu'elle a paru quelquefois influencée par le salicylate, que le malade a accusé des douleurs aux articulations des doigts et des genoux, si bien qu'on pourrait voir là un rhumatisme aigu anormal, remarquable par une localisation presque exclusivement cardiaque et le peu de sévérité de ses arthropathies. A cela on doit répondre avec raison que le peu d'élévation de la température ne cadre pas mieux avec le rhumatisme qu'avec l'endocardite infectieuse, que l'influence du salicylate a été bien vague et que ce médicament n'a d'ailleurs été pris que rarement et à faible dose, que les articulations, un peu douloureuses, n'ont jamais été le siège de rougeur ni de gonflement. Mais aussi et surtout, il faut invoquer l'état infectieux général, la pâleur, l'amaigrissement, l'aspect typhique avec de simples douleurs rhumatoïdes, la présence du bacille de Friedländer dans le sang, l'hypertrophie de la rate et la myocardite d'un caractère si accentué et si spécial. La question ne peut évidemment faire aucun doute et ce n'est que par acquit de conscience que nous l'avons soulevée.

2° Relativement à l'anatomie pathologique, nous ne répéterons pas ici la description détaillée qui a été faite plus haut. Remarquons seulement que, comme dans les cas de Brault et de Malassez, les lésions parenchymateuses sont réparties en foyers, en plaques disséminées, d'où, à un faible grossissement, l'aspect tigré de la préparation.

Ces districts de dégénérescence sont très nombreux, couvrant une superficie presque égale à celle des espaces intercalaires sains. La fibre cardiaque est remplie de gouttelettes graisseuses, transformée en un véritable boyau coloré en noir par l'acide osmique. La fibre musculaire ainsi altérée garde son individualité, ses limites sont précises. Sans transition on passe d'une cellule entièrement graisseuse à une cellule contiguë absolument saine, et la fibre dégénérée l'est

d'une façon complète d'un bout à l'autre. Quant à la dégénérescence, il ne s'agit pas de simples granulations fines remplissant la cellule, mais de grosses gouttes de graisse la stéatosant en bloc. Un peu de sclérose d'aspect jeune, intégrité absolue des vaisseaux.

Peut-on légitimement attribuer à la maladie aiguë, de quatre mois de durée, à laquelle a succombé le malade, cette dégénérescence graisseuse du cœur? On pourrait objecter que le sujet avait un passé cardiaque, que depuis quelques années, à la suite d'une affection mal déterminée, il avait gardé de la dyspnée et des palpitations; en outre, les végétations récentes, tout au moins celles de la mitrale, reposaient sur une valvule épaissie, indurée, certainement altérée depuis longtemps; d'ailleurs le cœur pesait 590 grammes, degré d'hypertrophie non réalisable en quelques mois et datant de plus loin. Enfin, pourrait-on dire encore, à côté de la dégénérescence graisseuse, il existait des lésions interstitielles de sclérose qui pouvaient bien être l'indice d'une myocardite déjà ancienne à laquelle il serait peut-être possible de rattacher également les altérations parenchymateuses.

Dans cette hypothèse, la stéatose ne constituerait pas une lésion de myocardite aiguë : il s'agirait d'un malade frappé d'une endocardite aiguë assez légère, comme l'a prouvé l'autopsie, mais dont le cœur, déjà antérieurement atteint de lésions interstitielles, parenchymateuses et valvulaires remontant à quelques années, aurait rapidement fléchi et serait entré de suite dans la période asystolique.

Cette interprétation ne nous paraît pas, après mûr examen, devoir être adoptée. L'hypertrophie du cœur, le passé cardiaque du malade, l'épaississement de la mitrale révèlent évidemment une ancienne scène endocardique; mais on sait que ces antécédents sont fréquents, et qu'il est dans les allures de l'endocardite infectieuse de se greffer sur des altérations valvulaires antérieures. Quant aux lésions interstitielles du myocarde, nous les croyons récentes ; en effet, les bandes conjonctives signalées ne sont pas larges, elles ont la disposition du tissu conjonctif normal épaissi et ne con-

stituent jamais les larges plaques fibroïdes, d'aspect cicatriciel, qu'on observe dans la myocardite chronique.

Le tissu qui les compose, dit l'observation, est peu dense, formé de fins tractus ondulés, et présente à peu près l'aspect décrit parfois sous le nom de sclérose molle. Enfin les vaisseaux ne présentent aucune lésion, il n'y a pas trace de périartérite, ni d'endartérite, ni d'oblitérations vasculaires. Il s'agit en somme d'une sclérose jeune, en évolution active, et non d'un tissu fibreux d'organisation ancienne. La stéatose cardiaque, elle non plus, ne peut pas, à notre avis, remonter à une date éloignée : encore moins qu'aux altérations interstitielles on peut lui assigner une époque remontant à quelques années, car la dégénérescence graisseuse, surtout d'une intensité pareille, cadre moins bien encore que la sclérose avec les allures histologiques de la myocardite chronique, et c'est dans les maladies infectieuses aiguës que se rencontrent ses rares échantillons.

Nous pensons donc que les lésions interstitielles et parenchymateuses sont contemporaines, et qu'elles sont le résultat d'une myocardite subaiguë ayant évolué dans un espace de quatre mois.

Cette conception pourra heurter les idées doctrinales des auteurs à qui il répugne d'accorder un même processus de nature phlogogène à la sclérose et à la stéatose parenchymateuse, et qui maintiennent un fossé profond entre les inflammations prolifératives et les dégénérescences. La dissémination des lésions musculaires par districts uniformément répartis dans les coupes, l'impossibilité d'invoquer un processus ischémique, vu l'intégrité des vaisseaux, l'envahissement microbien du sang prouvé par les cultures, sont en effet autant d'arguments favorables à la supposition d'une action toxi-infectieuse d'ordre général sur la cellule cardiaque : de sorte qu'on pourrait concevoir, dans l'enchaînement des phénomènes, une infection locale de l'endocarde devenue infectante pour l'organisme en général et la fibre cardiaque en particulier. Dans notre cas pourtant, nous ne trouvons ni dans le foie ni dans les reins des lésions dégénératives comparables à celles du cœur, et qu'une semblable

évolution aurait pourtant dû faire supposer. Nous ferons remarquer, d'ailleurs, sans vouloir effleurer davantage ces questions théoriques, que la définition de l'inflammation doit être plus compréhensive, qu'elle doit être dominée par l'étiologie, et que son domaine doit comprendre l'ensemble des agressions mécaniques, toxiques ou infectieuses auxquelles les tissus peuvent être soumis. Quant aux diverses modalités histologiques qu'elle comporte, c'est affaire de terrain, de nature et de dose. Pour nous en tenir à la question des myocardites, Charrin [1], avec le bacille pyocyanique, n'a-t-il pas pu réaliser toute une gamme de lésions ou d'altérations fonctionnelles du cœur en faisant varier les conditions d'expérimentation? Enfin, dans notre observation, la stéatose, pour être l'altération dominante, n'était pas le seul mode de réaction de la fibre cardiaque : en plusieurs endroits, dit l'observation, un examen attentif décelait un peu de dissociation segmentaire, une légère prolifération nucléaire, et, en certains points, l'aspect fissuré ou tubulé dont Weill et Barjon ont fait une description que nous rappelions plus haut. Ces traces de myocardite, au sens le plus exact du mot, nous paraissent former un lien de transition entre les lésions interstitielles et la dégénérescence graisseuse du parenchyme.

3° Sur le terrain de la physiologie pathologique, la stéatose cardiaque nous a paru, dans notre observation, avoir deux conséquences mécaniques qui paraissent jusqu'à un certain point contradictoires : la cardioplégie et la régularité du pouls.

La première, semble-t-il, n'a rien qui puisse nous étonner, de pareilles lésions ne paraissant guère compatibles en effet avec l'absence d'insuffisance cardiaque; et, dans l'espèce, les altérations légères de l'endocarde et du tissu interstitiel ne peuvent guère avoir conditionné l'asystolie, sinon au titre de simple cause adjuvante. Et pourtant, si tout le monde est d'accord sur l'importance des altérations inflammatoires du myocarde pour la réalisation des troubles circulatoires chez

1, Congrès de Berlin, 1890.

les cardiaques, si la myocardite joue sur ce terrain un rôle incontesté, la dégénérescence graisseuse de la fibre musculaire semblerait, d'après des travaux récents, n'avoir presque aucune conséquence directe sur la force contractile du cœur. C'est ainsi que Passler et Romberg[1], expérimentant sur des chiens avec des cultures diphtériques, constatent la remarquablement faible influence d'une stéatose intense du myocarde sur la force de contraction et sur le rythme du cœur. Hasenfeld et Bela, V. Fenyvessy[2], dans un travail expérimental, commencent par rappeler que Fräntzel a vu évoluer des cas de dégénérescence graisseuse du myocarde sans aucun symptôme du côté du cœur, que Strümpell proteste également contre cette influence supposée, que Rosenbach[3] a souvent trouvé de la dégénérescence graisseuse profonde du myocarde à l'autopsie de sujets n'ayant présenté aucun trouble circulatoire, tout en constatant que cette notion n'est pas encore bien connue dans le public médical. Puis ces auteurs rapportent leurs expériences réalisées sur des chiens par l'intoxication phosphorée; malgré une stéatose notable, disent-ils, on n'observait aucun phénomène cardiaque, aucun trouble du rythme; dans les derniers instants seulement, on constatait du ralentissement du pouls et de l'arythmie, et encore faut-il voir là le résultat de l'anoxémie phosphorée, car ces troubles disparaissaient momentanément par la respiration artificielle. Bien plus, le cœur dégénéré lutte aussi bien que le cœur sain contre les augmentations de tension (ligature de l'aorte, vaso-constriction de causes diverses) et y résiste aussi longtemps.

Les auteurs admettent, pour expliquer ce résultat paradoxal, une action vicariante des fibres demeurées saines. Quoi qu'il en soit, cette notion tend actuellement à se généraliser, et Martins concluait tout récemment[4] que « la dégé« nérescence graisseuse n'entrave guère en réalité la capacité « fonctionnelle du cœur ». Nous pensons pour notre part

1. Passler et Romberg, *XIVe Congrès de méd. int.*, Wiesbaden, 1896.
2. Hasenfeld et Bela, V. Fenyvessy, *Berlin. klin. Woch.*, 1899.
3. Rosenbach, *Die Krankheiten des Herzens*, 1897.
4. *XVIIe Congrès allemand de méd. int.*, Carlsbad, 1899.

que des cas comme le nôtre paraissent en appeler de cet arrêt établi avec des faits cliniques à propos desquels il faudrait s'entendre exactement sur la légitimité de la dégénérescence graisseuse vraie et sur son étendue, et avec des arguments expérimentaux empruntés à des observations sur le chien, dont le pouls irrégulier se prête mal à une pareille étude.

Mais à côté de ces réserves relatives à la force du cœur, notre cas ne fait que confirmer le peu d'influence de la dégénérescence graisseuse sur la régularité de ses contractions. Notre malade, qui a succombé autant en cardiaque qu'en infecté, a gardé jusqu'à sa mort un pouls d'une régularité imperturbable.

Nous rapprocherons de ce fait l'absence d'arythmie que Weill et Barjon ont aussi expressément noté dans leurs cas de myocardite parenchymateuse caractérisés par l'intégrité des vaisseaux et du tissu conjonctif et par l'aspect tubulé de la fibre cardiaque.

4° Reste la discussion des résultats bactériologiques de notre observation. On sait que pour l'endocardite infectieuse, indépendamment de la présence des microbes familiers aux lésions infectieuses ubiquitaires, comme le staphylocoque *pyogenes aureus* et *albus*, le *streptococcus pyogenes*, le diplocoque pneumonique de Talamon-Frænkel, il existe une liste déjà assez longue de microbes spécifiques, c'est-à-dire n'ayant pas été rencontrés dans d'autres maladies : ce sont le bacille de Gilbert et Lion, le *bacillus endocarditis griseus* de Weichselbaum, le *micrococcus endocarditis rugatus* du même auteur, le bacille immobile et fétide de Frænkel et Sænger, le microcoque en zooglées de Perret et Rodet, et enfin le staphylocoque que l'un de nous a décrit ici même en collaboration avec Gabriel Roux [1]. Il s'agissait d'un staphylocoque plus gros que l'aureus, colorant les milieux de culture en teinte zeste de citron et ne liquéfiant que très tardivement la gélatine. Il était originaire d'une culture de sang recueilli pendant la vie (toutes les expériences des auteurs ont été faites avec des produits cadavériques) et le lapin inoculé

1. Josserand et G. Roux, *Arch. de méd. expérim.*, 1892.

succomba 26 jours avant la malade avec une endocardite très exubérante qui nous permit d'avoir, bien avant la nécropsie, la confirmation du diagnostic clinique par un diagnostic expérimental.

Faut-il accorder également droit de cité au Friedländer? Si nous nous reportons à la revue générale d'Étienne concernant ce bacille[1], notre observation serait la seconde où on l'aurait constaté : l'auteur, en effet, à côté de quelques cas de péricardite, cite un fait relaté par Weichselbaum où, avec de très légères lésions de la mitrale, on constata dans un caillot de l'oreillette gauche un grand nombre de bacilles encapsulés et présentant, dit-on, tous les caractères du bacille de Friedländer. Nous ferons remarquer que le microbe en question se rencontrait dans le caillot intracardiaque, dans la rate et les reins, mais pas du tout dans les végétations mitrales. Quant à notre observation, malgré la constatation des autres caractères du Friedländer, on peut lui objecter l'absence de capsules bien nettes dans le sang des animaux. La rigueur scientifique nous oblige donc à rester sur la réserve et à considérer la question comme simplement amorcée en attendant des cas nouveaux et plus concluants.

1. *Arch. de méd. expérim.*, 1895.

Fig. 1

Fig. 2.

Fig. 3

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11

Fig. 12.

a b

Fig. 13.

Fig. 14.

a b

Fig. 15.

Fig. 16.

a

Fig. 17. b



c



Fig. 18

Hoche del.

Masson et Cie. Editeurs.

Nicolet lith.

Impies Lemercier, Paris

Fig. 19.

Fig. 21.

Fig. 22.

Fig. 20

Hoche del.

Masson et Cie, éditeurs.

Impr. Lemercier, Paris

IV

HISTOGÉNÈSE DU NODULE ACTINOMYCOSIQUE ET PROPAGATION DES LÉSIONS

Par M. le Dr Cl.-L. HOCHE
Chef des travaux anatomo-pathologiques à la Faculté de médecine de Nancy.

(Planches XVI et XVII.)

MM. Ancel et Thiry ont publié dans la *Revue médicale de l'Est* (1898) une observation d'actinomycose humaine avec étude bactériologique. Grâce à l'obligeance de M. le professeur Gross, dans le service duquel le malade était traité, j'ai pu examiner histologiquement à deux reprises différentes des produits de raclage provenant de la lésion abcédiforme que ce malade présentait à la joue. En même temps, mon ami Thiry mettait gracieusement à ma disposition une mâchoire de bœuf atteinte de lésions actinomycosiques, puis une langue atteinte de lésions de même nature.

C'est à l'aide de ces différents matériaux que j'ai entrepris d'étudier la structure des lésions dues à l'actinomyces et de voir jusqu'à quel point cette étude histologique peut renseigner sur le mode de réaction des tissus envahis, sur le mode de propagation de la maladie et sa généralisation possible.

Procédés d'étude. — Pour atteindre ce but, j'ai traité les matériaux cités d'après les méthodes d'histologie pathologique.

Après fixation à l'alcool ou au sublimé salé, les fragments de tissu ont été inclus à la paraffine et débités en coupes de 3 à 10 μ d'épaisseur. Les méthodes ordinaires de

coloration ont été employées d'une façon générale, mais j'ai surtout utilisé comme méthode d'étude la méthode de Weigert pour la fibrine, avec coloration préalable au picro-carmin. On distingue très nettement le parasite, coloré par le violet de méthyle, au milieu du tissu teinté par le picro-carmin.

Il m'a dès lors été relativement facile d'observer à loisir différents stades où se trouve fixée d'une façon très apparente la lutte du parasite contre l'organisme résistant.

Historique. — Les tumeurs actinomycosiques sont, en effet, le produit de la réaction de l'organisme vivant contre l'envahissement parasitaire. Avant d'envisager par le détail les diverses phases de cette réaction, il est nécessaire que je rappelle la structure de la lésion actinomycosique. A l'occasion je signalerai quelques particularités que je crois devoir noter.

La production des divers processus infectieux, par le fait des microbes pathogènes, est subordonnée à une lésion des revêtements épidermiques ou muqueux des organismes vivants. Il faut une porte d'entrée à l'agent infectieux. L'actinomycose n'échappe pas à cette loi. Il faut au parasite une voie de pénétration que l'on trouve dans la plupart des cas au niveau des téguments internes, qu'il s'agisse des muqueuses digestive ou respiratoire (Iszlai, 1892; Boström, Guermonprez et Bécue, 1894). Que le parasite pénètre à la faveur d'une dent cariée, ou qu'il soit introduit dans les tissus à la suite d'un agent traumatisant, il manifeste sa présence soit au point de pénétration même, soit en un point plus éloigné par la production de lésions caractéristiques, sinon à l'œil nu, tout au moins à l'aide du microscope. Ces lésions ont été pendant longtemps considérées comme des tumeurs sarcomateuses.

Nous verrons, en effet, dans la suite de cette étude, que si l'on fait abstraction du parasite, la structure des tissus morbides rappelle assez celle de certains sarcomes. M. Poncet, en parlant de « sarcome actinomycosique » (*Lyon médical*, mai-juin, 1896), associait ainsi à la conception anatomique de la maladie la notion étiologique nouvelle.

Beaucoup d'auteurs se sont occupés des lésions provoquées par l'actinomycose. Boström en particulier, dans ses recherches sur l'actinomycose de l'homme[1], a spécialement insisté sur la structure de ces lésions, en s'attachant cependant de préférence à l'étude des différents aspects que présentent les amas parasitaires. Il a constaté que le parasite introduit dans l'organisme vivant sous forme de spore ou de filament se développe en donnant des filaments qui se ramifient dichotomiquement. Il se forme ainsi au bout d'un certain temps un feutrage filamentaire mycélien qui affecte différentes formes, depuis la forme la plus simple présentée par la spore d'où partent les premières ramifications, jusqu'à la sphère creuse qu'il appelle *druse* par analogie, sans doute, avec ces pierres à structure cristalline rayonnée que les minéralogistes désignent sous ce nom.

Boström, par l'examen de coupes striées, montre et décrit comment la couche mycélienne se présente sur les coupes sous forme d'amas ou de lignes plus ou moins recourbées ou ondulées, et correspond à une nappe parasitaire variable selon l'âge de la colonie, d'abord plane ou peu recourbée, mais tendant de plus en plus à s'incurver et à ressembler à une boule creuse, à une poche plus ou moins ouverte. C'est là la druse de Boström, le type de la colonie d'actinomyces. Sa paroi est formée de l'entrelacement très serré des filaments et de l'accumulation des spores; à l'intérieur de la druse se trouvent des filaments disposés irrégulièrement et peu ramifiés. De la couche mycélienne se détachent extérieurement des filaments ou des touffes de filaments rayonnants, plus ou moins abondants et ramifiés, se terminant soit par de légers renflements en crosse, soit par des formations spéciales : *les massues*. Ces massues forment une couche périphérique plus ou moins régulière, plus ou moins continue.

Au fur et à mesure que les germes introduits dans un tissu donnent naissance à de telles colonies, il se produit tout autour un foyer inflammatoire qui d'abord n'est com-

1. Boström, Untersüchungen über Aktinomykose des Menschen (*Ziegler's Arch.*, 1891).

posé que de cellules embryonnaires, et plus tard aussi de cellules épithélioïdes et géantes. Les colonies peuvent s'accroître à l'intérieur d'un nodule et donner lieu à l'accroissement de celui-ci; mais aussi de nouvelles colonies peuvent se développer en même temps dans le voisinage et engendrer de nouveaux foyers. *On ne sait pas encore comment le champignon pénètre dans les tissus voisins,* dit Ziegler dans son *Traité d'Anatomie pathologique* (1889).

D'après Boström, ces colonies secondaires proviennent de la druse complètement développée; les filaments sortant de la colonie sèment des spores, ou bien une partie des filaments se détache pour former de nouveau dans des conditions favorables de nouvelles colonies. Souvent, dans les environs d'une druse bien développée, on trouverait des amas de spores, de courts filaments isolés et d'autres plus ou moins longs et plus ou moins ramifiés.

Bang, cité par Boström, est d'avis que l'extension des filaments en dehors des colonies est l'origine de la formation d'une nouvelle colonie.

Fischer (1887) supposait, sans apporter de preuves à l'appui de son hypothèse, que les leucocytes, après s'être emparés de quelques portions mycéliennes, les disséminaient à distance, semant ainsi les germes de colonies nouvelles; Babes et Boström montrent, en effet, que les leucocytes peuvent contenir à leur intérieur des filaments mycéliens. Boström ne peut affirmer ce processus, car, dit-il, il n'a trouvé de filaments à l'intérieur des cellules que dans les zones inflammatoires et les druses, mais il affirme que des portions des filaments qui s'étendent en dehors de la coque des druses se détachent et sont l'origine de nouvelles colonies.

En 1893, Pawlosky et Maksutoff[1] reprennent la question mais ne la résolvent qu'incomplètement; ils montrent les phagocytes aux prises avec le parasite, l'englobant, puis le détruisant ou, tout au contraire, succombant dans la lutte.

Ils ne s'expriment pas d'une façon précise sur cette

1. Pawlosky et Maksutoff, Sur la Phagocytose dans l'Actomycose (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898).

question qui laissait Boström dans le doute, de savoir si réellement les leucocytes disséminaient le parasite et étaient ainsi les agents de propagation de la maladie.

Recherches personnelles. — L'étude de nos nombreuses préparations, par la considération et la comparaison des différents stades de la vie du champignon à l'intérieur des tissus, apporte peut-être la solution de cette question.

Si l'on prend pour point de départ la druse de Boström, plus ou moins garnie de massues, entourée de la zone inflammatoire, que l'on étudie tout d'abord les cellules diverses que l'on rencontre dans cette zone, on y remarquera les détails suivants : ces cellules sont, les unes peu nombreuses, des cellules du tissu conjonctif, les autres, en très grand nombre, des leucocytes issus des voies circulatoires et répandus dans les interstices conjonctifs selon les principes connus de la phagocytose. Au point de vue qui nous occupe, c'est-à-dire des rapports de ces leucocytes avec l'actinomyces, on peut distinguer parmi ces cellules celles qui contiennent et celles qui ne contiennent pas de débris parasitaires.

Les cellules de la zone inflammatoire qui sont dépourvues de ces débris parasitaires sont d'abord des « lymphocytes », remplis presque complètement par leur gros noyau, puis des leucocytes à riche protoplasma, leucocytes adultes, véritables phagocytes de Metchnikoff; ce sont les deux variétés de leucocytes les plus communes, avec les caractères qu'on leur connaît.

Beaucoup plus variées sont les autres cellules, celles qui contiennent des fragments mycéliens. On rencontre ces cellules dans toute la zone inflammatoire en très grande abondance. Au pourtour même de la druse elles sont plus nombreuses, et les filaments qu'elles contiennent sont plus aptes à se colorer par le violet de méthyle. Ces fragments parasitaires sont en général de courts filaments nettement divisés en « grains » (analogues à des coccus, dit Boström), ou encore des massues entières ou des fragments de massue (fig. 1, 2, 3, 4 et 5). Si l'on s'éloigne de la druse, les parasites deviennent moins apparents dans les cellules, les

grains qui les composent sont moins aptes à prendre le colorant; les chaînettes qu'ils forment sont de moins en moins régulières, et sont dissociées ou rassemblées (fig. 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 et 12), pelotonnées dans le corps de la cellule de manière à y former de petits amas de granules plus ou moins distincts; ces granules tendent à se fondre entre eux et à donner ainsi naissance à ces enclaves cellulaires que l'on a désignées, en particulier Pawlosky et Maksutoff, sous le nom de corps hyalins (fig. 13, 14, 15, 16, 17).

Quant aux cellules elles-mêmes, ce sont au voisinage immédiat de la druse des cellules analogues aux gros phagocytes cités tout à l'heure, quelquefois munies de 2 noyaux; le noyau ou les noyaux sont rejetés à une extrémité de la cellule, très apparents, au milieu d'une zone de protoplasma prenant également bien la couleur. Autour du parasite, le corps cellulaire est plus clair; le parasite lui-même est entouré d'une sorte d'auréole très claire, qui semble indiquer qu'il n'est pas en contact immédiat avec le protoplasma (fig. 3, 4, 5, 6). Le fragment parasitaire est ici très apparent, dans une cellule qui dérive des gros leucocytes. Ces gros leucocytes ont joué leur rôle de phagocytes; ils se sont emparés de fragments mycéliens; ils s'éloignent alors du foyer parasitaire, et on les rencontre dans les interstices conjonctifs, emportant leur proie, plus ou moins vivace, luttant avec elle.

Dans cette lutte, le corps cellulaire s'hypertrophie, l'hyaloplasma devient plus abondant, distendant les mailles du réticulum. Il se fait pour ainsi dire une sécrétion intracellulaire destinée à digérer, à annihiler le parasite. Ce dernier se dissocie comme nous l'avons vu à l'intérieur de la cellule; ses parties constituantes sont disséminées dans le corps cellulaire, ou réunies dans des vacuoles très apparentes. La cellule phagocyte victorieuse le détruit et le transforme en corps hyalins. En même temps elle diminue de volume, reprend ses caractères premiers, quoique contenant encore ces résidus parasitaires : elle peut dès lors rentrer dans le courant circulatoire. Je ferai remarquer en effet qu'avant ce moment, par suite de son hypertrophie crois-

sante, le phagocyte est à un certain moment enclavé au milieu des éléments environnants et ne peut continuer son chemin dans les interstices lymphatiques. Ce fait explique pourquoi l'on ne trouve pas de cellules contenant de fragments parasitaires ailleurs que dans les zones inflammatoires, ce que Boström avait fort bien remarqué.

Il explique en outre la façon dont la lésion prend de l'extension. Les phagocytes ne sont pas toujours victorieux, en effet, ils peuvent avoir meilleur appétit que bon estomac; et au lieu de digérer le parasite, servir eux-mêmes à sa germination. C'est en effet ce qui se passe, et à côté de la série de leucocytes où nous avons vu (pl. XVI) le parasite se dissoudre pour ainsi dire graduellement, il y a place pour une autre où le parasite, quoique affaibli, ne perd pas toute vitalité, et arrive à se développer progressivement, pendant qu'au contraire le phagocyte qui le contient dégénère. Le leucocyte, après avoir englobé le fragment mycélien, s'est hypertrophié et s'est arrêté à une certaine distance du foyer primitif; son protoplasma se détruit graduellement, le noyau se gonfle à son tour, devient vésiculeux, clair, puis se dissocie. La cellule est morte (fig. 19), l'actinomyces végète à son intérieur, donnant quelques ramifications aux dépens des débris du phagocyte (fig. 20). Bientôt le parasite aura atteint les limites du cadavre cellulaire et ses filaments s'étendront au dehors.

Ce parasite intra-cellulaire, bien vivace, sera l'origine d'une colonie secondaire d'actinomyces; je vais essayer d'en tracer le développement d'après la considération des stades divers qu'il m'a été possible d'observer. Je rappellerai tout d'abord que le tissu ambiant est du tissu inflammatoire, on y trouve un réseau de fibrilles conjonctives dont les mailles sont remplies, distendues par les leucocytes énumérés plus haut. Ce n'est que plus loin, dans une zone où l'on ne rencontre plus de parasites, que se trouvent les capillaires et vaisseaux sanguins. Le cadavre cellulaire infecté est enclavé entre les masses conjonctives, et entouré de toutes parts de leucocytes.

Aussi lorsque le parasite intra-cellulaire poussera à l'ex-

térieur ses ramifications, ces dernières seront-elles aussitôt englobées; on ne trouve pas en effet de filaments mycéliens intercellulaires, ils semblent tous être compris dans les leucocytes eux-mêmes. C'est le début de la phagocytose; les leucocytes luttent d'abord sur place, leur protoplasma devient plus abondant, ils s'hypertrophient, se tassent les uns contre les autres, enserrés par les mailles conjonctives que leur gonflement distend en leur donnant une disposition en zones concentriques. Telle est l'interprétation de la figure 21 qui représente le type général sous lequel se présente à son début la granulation de l'actinomycose. On y voit au centre le parasite formé de filaments granuleux ramifiés s'étendant excentriquement; tout autour une couronne de cellules allongées en sens radiaire, formant une sorte de corolle au réceptacle mycélien. Dans la portion élargie, distale de ces cellules pétaloïdes se sont réfugiés le ou les noyaux au milieu d'une zone de protoplasma coloré; la portion proximale formée d'un protoplasme clair englobe l'extrémité d'un ou de plusieurs filaments mycéliens. Je ne puis m'empêcher d'imaginer, en considérant des figures de ce genre, que les leucocytes jouent un rôle très actif et tirent pour ainsi dire sur les filaments qu'ils ont englobés, pour en empocher un fragment. Ils seraient d'ailleurs aidés en cela d'une façon mécanique, par ce fait que d'autres leucocytes interviennent, se glissent entre les premiers, se gonflent à leur tour et les aident ainsi à rompre la chaîne qui semble les retenir (fig. 22).

Il peut arriver auparavant que deux ou plusieurs de ces phagocytes s'accolent et se soudent par leurs extrémités effilées, où le corps cellulaire a des contours moins nets et où la membrane cellulaire semble presque absente. Il en résulte la formation de cellules géantes, que l'on peut trouver soit encore attenantes au parasite, soit déjà éloignées de lui, dans les mailles conjonctives environnantes (fig. 2). Hugo Ribbert[1] croit que les cellules fixes des tissus forment dans les infections mycéliennes parasitaires des cellules géantes dans lesquelles les germes morts dans l'intérieur des leucocytes

1. Hugo Ribbert, *Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper*, Bonn, Verlag von Max Cohen, 1887.

ou diminués dans leur énergie vitale sont complètement détruits; je n'ai pas pu confirmer ce fait.

A mon avis, ce sont les leucocytes qui ont le rôle prépondérant, non seulement dans la phagocytose, mais aussi dans la formation des cellules géantes, que cette formation ait lieu par fusion de cellules, comme il a été dit, ou par multiplications nucléaires dans une même cellule, ce que je n'ai pu d'ailleurs constater. Cette opinion n'a trait évidemment qu'aux lésions actinomycosiques.

J'ai envisagé le cas où le champignon est très vivace et pousse des ramifications déliées, où la phagocytose de son côté est très active, mais ne suffit pas à arrêter la germination du mycélium. Au fur et à mesure que se fait cette germination, les leucocytes se pressent de plus en plus nombreux, se succédant les uns aux autres, emportant tour à tour quelques parcelles parasitaires.

Par suite de cette très grande affluence de leucocytes, les matériaux nutritifs n'existent plus en suffisance pour la végétation mycélienne, ou bien encore celle-ci est entravée par des humeurs microbicides plus abondantes ou plus actives. Quoi qu'il en soit, le champignon cesse de végéter; ses filaments terminaux commencent par se renfler à leur extrémité, prenant une forme de crosses plus ou moins contournées et plus ou moins recourbées. Puis la membrane d'enveloppe, l'exoplasme (Boström, Sauvageau et Radais) s'épaissit, s'hypertrophie, donnant aux extrémités filamentaires un aspect de massue caractéristique.

Ces transformations se produisent à l'intérieur des phagocytes qui ont englobé les extrémités filamentaires, mais dont l'action n'est pas assez intense pour dissoudre ou digérer cette membrane protectrice. Quelquefois cependant ces phagocytes parviennent à détacher de tels renflements en massue et à les entraîner au loin.

La juxtaposition de ces massues produit à la périphérie des colonies d'actinomyces une couche rayonnante qui entre dans la composition de la druse d'actinomycose complète, telle que l'a décrite Boström. La présence de ces massues n'est d'ailleurs pas constante; elle ne dépend pas seule-

ment de l'âge des colonies, Boström l'avait bien observé, elle semble surtout en rapport avec les conditions plus ou moins favorables de germination du champignon. J'en donnerai pour exemple ce phagocyte porteur d'une rosette de massues, dont l'aspect me semble traduire la lutte efficace du phagocyte contre le champignon (fig. 3).

Le parasite, en effet, s'y trouve faiblement coloré, les filaments sont presque complètement dissociés, quelques-uns se renflent à leur extrémité en boutons chromatiques revêtus d'une capsule épaisse moins colorée. Les massues se forment donc aussi bien dans les colonies jeunes que dans les colonies âgées; ici, en effet, la colonie est encore limitée à une cellule. L'examen de colonies plus développées et à différents stades montre que la formation des massues est en rapport avec la phagocytose, car les massues sont très abondantes dans les tissus où la phagocytose est très active. Boström[1], Sauvageau et Radais[2] ne les ont jamais rencontrées, d'autre part, dans les cultures artificielles.

Faut-il, à la suite de ces auteurs, considérer ces formations comme des produits de dégénérescence? Faut-il plutôt en faire un organe de protection sécrété par le filament mycélien, barrière défensive contre l'action des leucocytes et les humeurs bactéricides (Babes[3]). Ces massues pouvant se détacher de la colonie parasitaire sont-elles douées d'un pouvoir reproducteur (Cornil)? Des recherches ultérieures pourront seules nous renseigner à ce sujet.

Quoi qu'il en soit, la présence de massues à l'extrémité de filaments mycéliens traduit un arrêt dans leur végétation. Et l'on peut trouver des massues en quelques points seulement de la périphérie d'une druse actinomycosique, sur la plus grande partie de sa surface, et même sur toute cette surface.

En même temps que ces modifications se passent du côté de la colonie d'actinomyces, la zone inflammatoire subit

1. Boström, *loco citato*.
2. Sauvageau et Radais, Sur les genres streptothrix, cladothrix, actinomyces (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 242).
3. Babes, *Virchow's Archiv*, 1886.

diverses évolutions en rapport avec les conditions nutritives où se trouvent ses éléments. Elle peut tout d'abord aboutir dans le cas de guérison à la formation de tissu de cicatrice. Dans ce cas, le parasite se trouve comme inclus, isolé au milieu de formations conjonctives concentriques denses; c'est ce que l'on observe dans la langue actinomycosique du bœuf, où le parasite peu vivace, à peine apparent, environné de formations massulaires très caractéristiques, forme le centre de nodules fibreux indurés. On trouve même ce parasite entouré parfois d'une coque calcaire assez résistante.

La zone inflammatoire, au lieu d'évoluer ainsi dès l'origine vers la cicatrisation, peut donner lieu à la formation d'un abcès, abcès à contenu plus ou moins fluide, plus ou moins puriforme, qui peut évoluer comme les abcès de cause vulgaire, soit vers la cicatrisation, soit vers l'ulcération du côté du tégument externe ou interne, soit encore vers l'ouverture dans les voies vasculaires.

Considérations générales. — Nous avons vu comment le parasite introduit dans l'organisme et englobé par les phagocytes donnait lieu à la formation du nodule primaire de l'actinomycose, qui apparaît sur les coupes sous forme d'une rosette caractéristique. Cette lésion primitive en s'accroissant devient le centre d'un nodule inflammatoire de plus en plus considérable, et en outre, avec l'aide des phagocytes vecteurs de parcelles mycéliennes vivaces, le point de départ de lésions secondaires également nodulaires. La maladie s'étend aussi de proche en proche par l'intermédiaire des leucocytes dans les premières voies lymphatiques. J'ai dit comment ces leucocytes, considérablement augmentés de volume, se trouvaient arrêtés dans ces premières voies et ne pouvaient donner lieu à l'infection ultérieure des ganglions lymphatiques. C'est l'explication histologique d'un fait depuis longtemps reconnu en clinique. Lorsque l'on constate des lymphangites tronculaires ou des adénites, ces lymphangites doivent être imputées à des infections secondaires concomitantes.

Emmerich Ulmann, cité par Macaigne et Raingeard[1], dit

1. Actinom. thoracique. Étude anatomique (*Presse médicale*, 22 juin 1898).

que les ganglions engorgés ne le sont pas spécifiquement, car on n'y trouve pas l'actinomyces, mais seulement des microcoques.

Cependant ces deux derniers auteurs ont trouvé dans deux ganglions bronchiques des traces de parasites, « deux ganglions parsemés de petits vaisseaux bourrés de microcoques, et dans un ou deux vaisseaux de petit calibre, à la périphérie, il y avait quelques filaments accompagnés de leucocytes. L'aspect des filaments anastomosés était aussi net que possible, mais ils étaient dissociés, isolés, attaqués par les leucocytes, et ne représentaient nullement un foyer ni un grain actinomycosique en activité.

« Ces ganglions correspondaient à des lésions pulmonaires mixtes où existait un processus ulcératif. Le ganglion reçoit simplement les éléments dissociés qu'il est destiné à faire disparaître. »

Je n'ai pas eu l'occasion d'examiner des ganglions tributaires des régions atteintes d'actinomycose; cependant d'après la considération des lésions actinomycosiques elles-mêmes, où les débris mycéliens charriés par les leucocytes ne se retrouvent « à l'état de filaments » que dans une zone très étroite autour du foyer infectieux, j'estime que, dans le cas de Macaigne et Raingeard, la pénétration de filaments jusqu'aux ganglions ne s'est faite qu'à la faveur des lésions dues à l'infection secondaire constatée.

L'intégrité lymphatique tronculaire et ganglionnaire dans l'actinomycose ne doit donc être érigée en loi clinique que s'il n'y a pas d'infection secondaire.

Cette intégrité lymphatique, résultat d'une faible virulence du parasite et d'une phagocytose intense, et en outre l'intégrité des vaisseaux sanguins refoulés par l'accumulation des leucocytes font que le processus infectieux n'a pas de tendances à la généralisation.

L'actinomyces ne provoque, tout au moins au début, et dans la grande majorité des cas, que des lésions localisées, que l'on doit faire rentrer dans le groupe des inflammations nodulaires infectieuses à côté de la tuberculose, de la morve, de la lèpre, etc. Ces nodules infectieux inflamma-

toires peuvent se cicatriser à toutes les périodes de leur développement, ou au contraire donner lieu à des lésions à tendances extensives, par juxtaposition et fusion des foyers développés successivement.

Ce processus extensif est l'origine, quand surviennent la dégénérescence, le ramollissement et la nécrose de ces foyers, des lésions fistuleuses et ulcératives bien connues dans l'actinomycose.

Lorsque ces fistules ou ulcérations se produisent du côté du tégument externe ou interne, ou encore d'une cavité séreuse, le processus extensif reste le même, c'est un envahissement par continuité de tissu.

Il n'en est plus ainsi lorsque les voies circulatoires, gros troncs lymphatiques, ou, plus souvent, vaisseaux sanguins viennent à être envahis et que les foyers infectieux s'ouvrent dans leur lumière. Alors l'organisme est rapidement envahi, la dissémination du parasite se produit, et bientôt les lésions sont généralisées. La clinique ne manque pas d'observations de ce genre. Entre autres Schlange[1] rapporte un cas d'actinomycose du rachis où l'ouverture s'est faite dans les veines jugulaires; Marchand et Nebelthau[2] où ce fut dans la veine cave inférieure; Masse[3] et Israel, dans la veine jugulaire; Abée[4], dans la veine cave inférieure.

L'actinomycose laissée à elle-même ne guérit donc pas toujours, et peut occasionner de terribles désordres rapidement suivis de mort. Le traitement médical, en particulier par l'administration d'iodure de potassium, semble avoir eu dans certains cas une grande efficacité, et dans d'autres aucune. Par contre, l'intervention chirurgicale, faite à temps, a été toute-puissante pour arrêter l'évolution des lésions.

L'étude des lésions histologiques qui précède se joint aux observations cliniques pour sanctionner cette méthode thérapeutique.

Le curettage des lésions actinomycosiques, lorsqu'il est

1. Schlange, *Berlin. klin. Woch.*, n° 28, p. 706, 11 juillet 1892.
2. Marchand et Nebelthau, *Berlin. klin. Woch.*, n° 4, p. 91, janvier 1896.
3. Masse, *Berlin. klin. Woch.*, n° 49, 1892.
4. Abée, *Ziegler's Beiträge zur path. Anat.*, XXII, p. 132, 1897.

possible, pratiqué assez profondément pour intéresser toute la zone des nodules jeunes, me semble particulièrement recommandable. La localisation des lésions, l'emprisonnement des parasites au milieu des nombreux leucocytes, l'intégrité des voies circulatoires permettent d'escompter une guérison radicale à la suite d'intervention de ce genre.

Conclusions. — Quelques propositions résumeront les points essentiels de ce travail.

1° L'actinomyces se développe dans le tissu conjonctif en donnant naissance à un nodule inflammatoire de structure caractéristique (*rosette actinomycosique*).

2° L'actinomyces doué d'une faible virulence provoque une *phagocytose* très active[1].

3° L'extension des lésions de proche en proche est occasionnée par les phagocytes vecteurs de filaments mycéliens.

4° L'intégrité lymphatique s'explique par l'arrêt de la zone inflammatoire des leucocytes infectés, considérablement hypertrophiés.

5° La généralisation ne se produit que si de gros troncs vasculaires viennent à être ulcérés.

6° L'actinomycose est une inflammation nodulaire, infectieuse, à caractère atténué, que l'on doit ranger à côté de la tuberculose, de la morve, de la lèpre, etc.

7° Le curettage des lésions peut suffire à amener une guérison radicale.

EXPLICATION DES PLANCHES XVI ET XVII

Planche XVI. — *Digestion cellulaire de l'actinomyces.*

Fig. 1. — Leucocyte ayant englobé un filament actinomycosique ramifié. Stade morphologiquement indifférent au point de vue d'une action du leucocyte sur le parasite, ou du parasite vis-à-vis du leucocyte.

Fig. 2. — Leucocyte contenant deux groupes de filaments dont l'exoplasma est gonflé et dont les grains se colorent imparfaitement. Les noyaux sont multiples, le protoplasma abondant, clair.

1. Ce fait me semble devoir être rapproché des résultats expérimentaux obtenus par L. Marchand dans son « Étude sur la phagocytose des streptocoques atténués et virulents (*Arch. de méd. exp.*, X, p. 253, 1898).

Fig. 3. — Leucocyte ou cellule géante paucinucléaire, contenant un parasite très ramifié, mais entravé dans sa végétation. La faible coloration des éléments parasitaires et la présence de renflements exoplasmiques disent la dégénérescence du parasite.

Fig. 4 à 12. — Leucocytes contenant des fragments peu vivaces de parasites, dissociés ou compris dans des vacuoles du corps cellulaire.

Fig. 13. — Leucocytes dans lesquels on voit les amas de débris parasitaires devenir les corps chromatiques homogènes appelés hyalins.

Fig. 14-15-16-17. — Leucocytes contenant des corps hyalins.

Fig. 18. — Leucocyte avec un corps hyalin, qui possède une sorte de coque achromatique, transparente[1].

Planche XVII. — *Développement du nodule actinomycosique.*

Fig. 19. — Coupe passant dans un énorme leucocyte enclavé dans les tissus voisins. On y voit au milieu de divers débris parasitaires un des premiers stades du développement de l'actinomyces.

Fig. 20. — Coupe avec un leucocyte très volumineux qui contient un parasite plus ramifié. Tout autour sont de gros leucocytes mononucléés (cellules épithélioïdes).

Fig. 21. — Les ramifications de champignon sont saisies par les leucocytes, qui forment une sorte de corolle autour du parasite. Dans un interstice conjonctif est un phagocyte contenant des fragments filamentaires.

Fig. 22. — Nodule à un stade plus avancé. Les leucocytes notablement hypertrophiés sont multinucléaires, en particulier du côté droit de la figure : dans cette zone, le parasite, dont les filaments terminaux se sont renflés en crosses chromatophiles, résiste à l'action des leucocytes[2]. A gauche, au contraire, les leucocytes parviennent à rompre les chapelets mycéliens. Entre les leucocytes hypertrophiés se glissent de nouvelles cellules lymphatiques, lymphocytes et leucocytes polynucléaires.

Planches dessinées d'après des coupes observées avec l'obj. à immersion 1,30, de 2 millimètres d'ouverture, et l'oculaire compensateur 6 de Zeiss, et projetées sur la table à l'aide du prisme à dessiner de Zeiss, le microscope étant incliné de 45°.

1. Certains de ces corps hyalins auraient-ils des propriétés reproductrices, représenteraient-ils des formations sporulaires ?
2. Stade antérieur à la formation des vraies « massues d'actinomycose ».

V

DE L'INFLUENCE DE LA SYPHILIS POST-CONCEPTIONNELLE SUR LE PLACENTA ET LE FŒTUS

PAR MM.

FABRE et **PATEL**

Chef du laboratoire de la Clinique obstétricale de l'Université de Lyon.

Interne des hôpitaux de Lyon.

Depuis les travaux, anciens déjà, de Frænkel, Macdonald, Vallois, de Sinéty, depuis la thèse récente de Schwab, la question du placenta syphilitique, au point de vue anatomo-pathologique, semble jugée; il existe bien un placenta syphilitique.

Cependant, quelques points de son histoire sont encore obscurs. Si l'on cherche l'influence que peut avoir, sur la structure du placenta, une syphilis contractée pendant la grossesse, les opinions, par leur multiplicité même, n'amènent à aucune conclusion.

Et pourtant, une question d'une importance pratique considérable s'y rattache : l'état de l'enfant à la naissance. Sur ce point, plus encore que sur le précédent, on discute.

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de l'un de nos maîtres, M. Cordier, chirurgien de l'Antiquaille, des femmes ayant contracté la syphilis dans le courant de leur grossesse; la date de la contagion a pu être fixée, les enfants ont été suivis; nous les avons vu traiter. Les placentas ont été recueillis et examinés dans le laboratoire de M. le professeur Fochier; leur étude nous a permis de con-

firmer encore les résultats obtenus par M. Cordier dans sa longue pratique.

Nous rapportons les observations des malades, l'examen anatomo-pathologique, qui nous servira à poser des conclusions cliniques; mais, auparavant, l'analyse des opinions nous montrera combien la question semble encore complexe.

I. — HISTORIQUE

Le problème date de loin; il s'est posé tout d'abord aux cliniciens avant de préoccuper les anatomo-pathologistes. Pour fixer les idées, nous diviserons l'étude de l'historique en trois parties :

La première, période clinique, allant jusqu'à Frænkel;

La seconde, période anatomo-clinique, allant jusqu'à Fournier;

La troisième, période moderne.

a) *Première période.* — Déjà Hunter croyait à la non-contamination de l'enfant, qui, disait-il, ne se nourrissait pas de la lymphe empoisonnée.

Jorg et Meissner, cités par Lepage (Dict. Dechambre), admettaient que le virus syphilitique était détruit par le liquide amniotique.

Ricord modifia un peu l'opinion en disant que si l'infection avait lieu au 3e mois, il n'était pas sûr que la transmission fût possible.

Kassowitz, cependant, soutenait que l'enfant naissait sain; le virus syphilitique, suivant lui, ne traversant pas des parois vasculaires.

Profeta, cependant, formulait à cette époque, comme corollaire à la loi de Colles, l'énoncé suivant : un enfant sain, né d'une femme syphilitique, ne peut pas être infecté par l'allaitement et les baisers de la mère; cette idée fut admise par Gailleton, qui fit la réserve que l'enfant perdait cette immunité lorsque l'organisme avait été modifié par la croissance.

Diday, se basant sur des conceptions théoriques surtout,

affirmait que la contagion n'était possible pour le fœtus que du 2[e] au 5[e] mois.

En 1870 encore, Schrœder assurait que l'enfant naissait sain, si la mère, saine au moment de la conception, n'était infectée que pendant la grossesse.

En 1872, Bousquet (th. Paris) disait que la vie du fœtus était d'autant moins compromise que la mère avait été infectée à une époque plus rapprochée du terme de la grossesse.

Telles étaient les principales opinions émises tout gratuitement sans confirmation anatomo-pathologique, basées simplement sur des observations cliniques; la difficulté que l'on a pour les rendre très complètes explique la divergence d'opinions.

b) *Deuxième période.* — Avec Frænkel, s'ouvre la période anatomo-pathologique.

Frænkel, après avoir remplacé par une description synthétique du placenta syphilitique les lésions que ses prédécesseurs avaient décrites, aussi multiples qu'inconstantes, cherche à résoudre la question de savoir s'il y a des lésions dans le cas d'infection de la mère. Trois cas, dit-il, peuvent se présenter : si la mère est infectée au moment de la conception, à côté d'une syphilis diffuse des villosités placentaires, on peut avoir une endométrite placentaire; il n'y a cependant rien de constant. Si la mère est infectée peu après la conception, le placenta a autant de chances de rester sain que d'être malade; dans ce cas, on a l'*endométrite gommeuse* de Virchow. Si la mère est infectée du 7[e] au 10[e] mois, si le père est sain, le fœtus est indemne, le placenta sans lésion.

Frænkel avait soulevé un autre problème : c'était de savoir si le placenta présentait des lésions diffuses, suivant que la mère ou le père étaient seuls syphilitiques. Lancés sur cette question, plus grave en apparence, Macdonald, de Sinéty se préoccupèrent peu de rechercher les lésions dans les cas de syphilis post-conceptionnelle : aussi l'anatomie pathologique ne changea presque rien dans la divergence des opinions.

Zilles, en 1885, en donnant une excellente description du placenta syphilitique, disait que si la mère était infectée dans le moment de la grossesse, on trouvait le placenta plus ou moins malade et le fœtus indemne.

Saxinger, en 1885, dit : Si la mère est fécondée par un homme sain, et si elle n'est infectée que tardivement, on trouve, malgré l'immunité du fœtus, le placenta maternel toujours malade, quoique légèrement. Le placenta n'est indemne que si la contagion se fait peu avant l'accouchement.

Neumann, en 1885, donne une statistique de 20 cas de syphilis post-conceptionnelle : 5 enfants sur 15 sont syphilitiques nettement, et pour ces 5 cas la contagion a eu lieu 2 fois au 4e mois, 1 fois au 3e mois, 1 fois au 7e mois, 1 fois au 8e mois.

Zweifel, en 1887, admet que la syphilis s'étendait à l'œuf si la contagion avait lieu dans les premiers mois de la grossesse, pour que l'extension eût un temps suffisant pour se produire.

Müller concluait : Plus l'infection de la mère se produit tôt, plus le fœtus meurt ou est expulsé prématurément.

Winckel, en 1889 : Si la mère tombe malade *au moins 4 semaines* avant l'accouchement, le produit peut être infecté et naître malade; si l'infection se produit plus tard, il est sain. Et plus loin : Si la contagion se fait au 4e mois, le danger d'une interruption de grossesse est moindre.

Schrœder, à la même époque, soutient toujours que l'enfant naît sain, et que son infection à la naissance est d'une rareté extrême.

Steffeck, en 1890, anatomo-pathologiste et clinicien, publie deux observations de syphilis post-conceptionnelle, avec examen des placentas, et décrit des lésions du placenta maternel et du placenta fœtal, coexistant déjà sur la prolifération de l'épithélium de revêtement des villosités.

La syphilis, dit-il, s'étend facilement à l'œuf; *les altérations du placenta ne dépendent pas du moment de l'infection,* mais de ce que, à chaque infection, toutes les parties du placenta peuvent être atteintes.

En France, les opinions n'étaient pas mieux assises.

Parrot disait que, si la syphilis était contractée au 5e mois, l'avortement était peu probable.

Hirigoyen, en 1886, et Reimonenq rapportent une statistique des cas de syphilis post-conceptionnelle :

Sur 12 femmes devenues syphilitiques dans les 4 premiers mois, 12 mort-nés. Si la syphilis a été contractée au sixième mois, la moitié des fœtus succombe. Si la syphilis a été prise dans les 3 derniers mois, elle est moins grave pour le fœtus.

De plus, Reimonenq rapporte 5 cas de syphilis contractée à la fin de la grossesse, et il a eu 2 fois des mort-nés, et 1 fois un accouchement prématuré.

Legrand, en 1887 : La syphilis contractée pendant la grossesse est transmise au fœtus; elle serait même plus grave; cette transmission est certaine jusqu'au 8e mois.

Greletty, en 1887 : La syphilis post-conceptionnelle n'apporte pas une immunité complète; il ne faudrait pas tenter sur l'enfant une inoculation expérimentale; il s'agit sans doute d'un virus atténué, c'est pourquoi l'enfant présente rarement une roséole.

Tarnier combat l'opinion des auteurs qui n'admettent pas la transmission de la syphilis dans la deuxième moitié de la grossesse.

Fournier, dans son ouvrage classique, se basant sur sa longue pratique, sur les observations des auteurs, était arrivé à formuler l'opinion suivante, c'est que, dans les cas de syphilis post-conceptionnelle, *l'enfant devait toujours être considéré comme syphilitique.*

Après lui, la question semblait être jugée; c'est l'opinion admise dans les classiques, Mauriac, Jullien, Vinay, Augagneur.

Étienne, en 1892, rapporte le cas d'un enfant né syphilitique d'une mère devenue syphilitique au 7e mois et pose la conclusion que, même au 8e mois, l'enfant naissait syphilitique.

Lhomer, en 1892, dans une thèse fort documentée, rapporte tous les cas de syphilis post-conceptionnelle observés à l'Antiquaille, sous la direction de M. Augagneur. Il donne

des statistiques fort longues; nous retiendrons seulement quelques chiffres.

Si la contagion a lieu du 1er mois au 5e mois, on trouve 5 enfants sains sur 70 cas;

Contagion au 6e mois, 5 enfants sains sur 15;

Contagion au 7e mois, 4 enfants sains sur 14;

Contagion au 8e mois, 6 enfants syphilitiques sur 9 cas;

Contagion au 9e mois, 1 cas de mort.

Neumann, en 1892, publie aussi une statistique très intéressante :

Sur 76 cas de syphilis post-conceptionnelle, on a :

23 avortements, 7 accouchements prématurés, 6 enfants macérés, 7 morts *post partum*, 12 enfants vivants syphilitiques, 21 sains en apparence.

Si la contagion, dit-il, se fait au 9e mois, la sclérose reste une maladie locale, le virus n'a pas intoxiqué la mère et n'a pu agir sur le fœtus. Dans tous les autres cas, le fœtus est syphilitique.

Schwab, en 1896, dans sa thèse remarquable sur le placenta syphilitique, cite 3 observations complètes de syphilis post-conceptionnelle. Les placentas ont été examinés et des lésions analogues à celles que nous décrirons ont été trouvées.

c) *Troisième période.* — Malgré l'opinion de Fournier et de son école, ces conclusions, basées cependant sur de nombreux faits, ont été battues en brèche.

En Allemagne, les auteurs sont des plus affirmatifs.

Si j'examine, dit Dorhrn en 1892, le dernier écrit de Fournier sur la question de la perméabilité du placenta pour la syphilis, je n'y trouve pas une seule observation qui la prouve, aussi je repousse la conclusion de Fournier. Les cas de syphilis post-conceptionnelle sont fréquents dans les grandes villes, et, dans aucun cas, je n'ai constaté que le fœtus fût né avec des signes de syphilis. Conclusion : Le poison syphilitique ne traverse pas la cloison placentaire, ni du fœtus à la mère, ni de la mère au fœtus.

Duhring, dans son *Traité clinique de la syphilis* en 1898, admet aussi que l'infection n'est pas fatale et que l'enfant peut naître sain; cependant il confirme la loi de Profeta,

au point de vue clinique, tout en affirmant l'intégrité anatomique du placenta.

Ahlfeld, en 1898 : le poison syphilitique ne traverse pas la paroi de séparation du placenta de la mère vers le fœtus ou inversement, c'est-à-dire que, si la mère était saine au moment de la conception, si elle est fécondée par un homme non syphilitique, si elle est infectée après la conception, l'enfant n'est pas syphilitique à la naissance. L'auteur semble considérer comme deux exceptions les cas de Steffeck, ignorant tous les travaux français, et ajoute qu'ils ne peuvent amener à aucune conclusion.

Cette idée avait déjà été émise en France par Bielinkin en 1896. Deux observations : l'une d'Arming, l'autre de Neumann, rapportant 2 cas d'accident primitif chez un enfant après infection de la mère pendant la grossesse, ont servi de point de départ pour essayer de faire varier l'opinion.

Bielinkin rapporte 6 observations de syphilis post-conceptionnelle : l'une au 4e mois, une autre au 5e, trois au 6e, une au 7e. Les enfants, disent-ils, naissent sains. Les placentas n'ont été examinés que macroscopiquement et considérés d'emblée comme sains.

Aussi l'auteur concluait-il que les enfants ne devaient pas être considérés comme syphilitiques dans tous les cas; on ne doit pas les donner à leur mère qui pourrait les infecter, mais les allaiter au biberon, dans les cas où ils naissent sans lésion apparente.

Ce sont ces conclusions que nous discuterons pour les rejeter ensuite, en nous basant sur 3 observations de syphilis post-conceptionnelle, suivies d'examen anatomopathologique du placenta; les lésions syphilitiques que nous y avons rencontrées permettent d'appuyer encore les conclusions, admises déjà par Fournier et son école, au nom de la clinique.

II. — OBSERVATIONS

Nous rapportons 3 observations de syphilis post-conceptionnelle, mais, pour servir de point de comparaison, nous

citerons un cas de syphilis anté-conceptionnelle, avec examen du placenta.

OBSERVATION I. — *Syphilis anté-conceptionnelle. Accouchement à terme. Placenta syphilitique.*

R... M., âgée de 22 ans, entre à l'hôpital des Chazeaux le 28 septembre 1898.

Elle a déjà eu une grossesse, il y a 2 ans; il y a 8 mois qu'elle a pris la syphilis et elle arrive enceinte de 4 mois, avec des plaques muqueuses des lèvres, des plaques circinées du voile du palais.

Pas d'albumine dans les urines.

Elle est soumise au traitement mercuriel; après la disparition de ses accidents, aucun autre n'apparaît.

Accouchement normal en O.I.G.A, le 5 février 1899.

Enfant 2 530 grammes. Placenta 680 grammes. L'enfant est sain en apparence, il est soumis au traitement spécifique (frictions et bains de sublimé).

L'enfant est resté pendant 2 mois et demi sans présenter d'accident.

Le 25 avril 1899, il présente une petite plaque muqueuse des lèvres, pas d'éruption, pas de coryza.

Examen anatomo-pathologique.

Examiné macroscopiquement, le placenta ne présente du côté de la face fœtale que des lésions banales, caractérisées par des taches blanches sous-choriales, sans que rien, dans leur nombre ou leur étendue, paraisse particulier. Du côté de la face maternelle, la caduque présente une coloration grisâtre, uniforme; la résistance au doigt est diminuée. Du côté des membranes, rien à signaler.

Des fragments de placenta ont été mis dans l'alcool, peu après la délivrance, puis inclus dans la paraffine. Après coloration à l'hématéine éosinée et au carmin aluné, voici ce que l'on a constaté :

Du côté du placenta fœtal (fig. 1), les lésions sont surtout marquées dans les gros troncs villeux où elles portent surtout sur la zone périvasculaire.

Les parois de la couche moyenne sont notablement épaissies, et, du côté de l'endartère, on note des soulèvements et des irrégularités très nettes. Du côté de la veine, altérations de même ordre, mais relativement moins marquées que sur l'artère.

Le chorion, en dehors de la zone périvasculaire, paraît présenter moins de noyaux qu'à l'état normal; il semble qu'il ait une constitution moins nucléée.

La lésion la plus importante paraît devoir être rattachée au revêtement épithélial de la villosité. Il est presque impossible de retrouver l'épithélium normal; quel que soit le point que l'on examine (et la région photographiée n'a pas été spécialement choisie pour mettre ce fait en évidence), on voit que la périphérie du tronc villeux est irrégu-

lièrement limitée, que ses bords sont peu nets (fig. 1 [3]); au point indiqué, le syncytium est remplacé par une couche de fibrine. Au point 4, la fibrine englobe les villosités, formant ainsi un véritable infarctus blanc.

Dans les villosités de moindre calibre, la lésion syncytiale est moins marquée; on note, en un grand nombre de points, une prolifération, et du syncytium et des noyaux du stroma de la villosité.

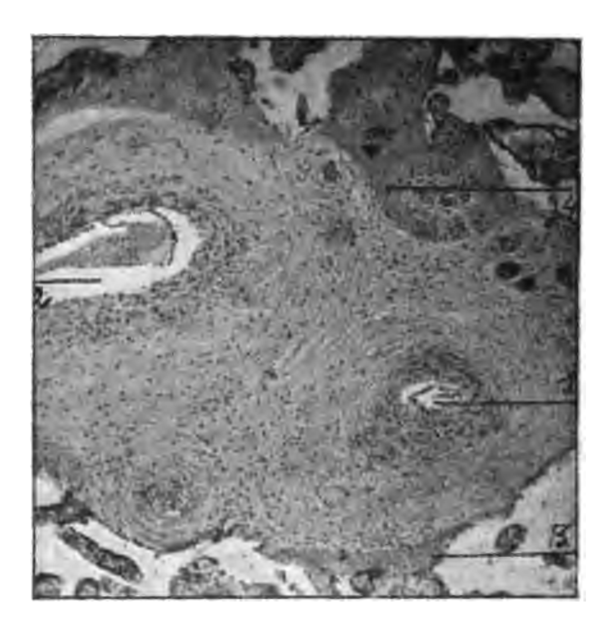


Fig. 1. — Placenta de syphilis anté-conceptionnelle.

1. Artère. — 2. Veine. — 3. Syncytium fibrineux. — 4. Infarctus blanc.
Grossissement : 100 diamètres. — Microscope Leitz. — Ocul. 3. — Obj. 4.
Tirage de la chambre : 0m,20.

Du côté du placenta maternel (fig. 2), on a une disposition particulière : la couche de caduque présente une épaisseur sensiblement supérieure à celle que l'on observe normalement et, de plus, sa limite du côté du sinus intervilleux, au lieu d'être régulière et de ne présenter des soulèvements que dans des points correspondant à des cloisons intercotylédonaires, est irrégulière, soulevée par place par des bourgeonnements de la caduque, qui vont à la rencontre des villosités, les englobe, de manière à former, au contact de la caduque, un grand nombre d'infarctus blancs (fig. 2 [3]). Le tissu décidual est profondément modifié; en certains points, les cellules ont leur aspect presque normal (fig. 2 [1]), elles sont de grande dimension, accolées les unes

aux autres. En 2 (fig. 2), au contraire, la substance intercellulaire est considérable, les noyaux, nombreux, se colorent mal par les réactifs; les cellules semblent placées dans des vacuoles; il existe des champs assez vastes, sans trace de noyaux. En 4 (fig. 2), les cellules ont des dimensions moindres, se colorent mal par les réactifs, et forment de petits amas que l'on peut rattacher à des proliférations de cellules déciduales.



Fig. 2. — Placenta de syphilis anté-conceptionnelle.

1. Cellules déciduales normales. — 2. Fibrine interposée entre les cellules. — 3. Villosité comprimée dans un infarctus blanc. — 4. Cellules déciduales proliférées. — 5. Limite très irrégulière de la caduque.

Obs. II. — *Syphilis post-conceptionnelle. Contagion au 3e mois. Accouchement prématuré à 7 mois et demi. Enfant sain en apparence. Lésions de placenta syphilitique.*

R... J., âgée de 24 ans, entre aux Chazeaux le 23 mars 1899.

On ne note rien dans les antécédents héréditaires.

Personnellement : anémie prononcée vers l'âge de 18-20 ans. Réglée à 15 ans. Dernières règles au mois d'août (2 août). Pas d'enfant, pas de fausse couche.

Premier rapport à 15 ans; la malade n'a eu que quelques amants; elle a commencé à voir le dernier le 12 septembre, alors qu'elle était enceinte.

Les premiers accidents datent du début de novembre; à cette époque, elle a eu des boutons à la vulve, accompagnés d'adénopathie inguinale, des céphalées passagères, des maux de gorge; un peu plus tard (au mois de janvier), une éruption généralisée non prurigineuse.

A son entrée, on constate :

A la vulve, un œdème mou des petites et des grandes lèvres; à droite, sur la face interne de la petite lèvre, *plaque muqueuse;* pas de ganglions inguinaux;

Sur l'abdomen, les cuisses, rien;

Sur le membre supérieur, rien aux ongles, rien à la paume des mains, ganglion épitrochléen;

Au cou, *syphilides papulo-érythémateuses* à toutes les périodes; les unes, érythémateuses; les autres, dépigmentées au centre; en quelques endroits, surtout à la nuque, la syphilide pigmentaire est réalisée;

Ganglions cervicaux, ganglions mastoïdiens très gros;

A la face, éruption acnéique, groupée autour du nez et des lèvres;

A l'examen de la cavité buccale, rien sur la langue, les gencives, les parois buccales; *plaques circinées* des piliers;

Alopécie temporale ;

Urines : pas d'albumine.

EXAMEN OBSTÉTRICAL

Grossesse de 7 mois environ. La tête se sent dans la fosse iliaque droite; elle est mobile, le fond est au-dessus de l'ombilic, le dos à droite.

Le foyer d'auscultation est un peu au-dessous de l'ombilic et à droite.

Traitement. — La malade qui ne s'est jamais soignée est mise au traitement mercuriel.

10 avril 1899. Douleurs utérines assez violentes. Hémorrhagie vaginale légère. La malade est mise au repos; on lui donne des lavements de laudanum.

12 avril. Douleurs plus faibles.

A 9 heures du matin, dilatation 0,50; 20 grammes de lactose sont donnés, l'accouchement semblant inévitable.

3 heures du soir, dilatation à 1 franc.

8 heures du soir, 20 grammes de lactose.

10 heures du soir, rupture de la poche des eaux. Dilatation à 2 fr.

13 avril. 2 heures du matin, dilatation complète.

3 heures du matin, accouchement O.I.G.A.

3 h. 30, délivrance.

Poids du placenta : 750 grammes.

Poids de l'enfant : 2 170 grammes.

L'enfant est vivant, sans signe de spécificité, pas de pemphigus, pas de coryza, pas de plaque.

Il est allaité par la mère et soumis au traitement.

25 avril. Bien que tenu au chaud, l'enfant se cachectise.

28 avril. Ictère. État faible.

2 mai. Mort de l'enfant ; l'autopsie n'a pu être pratiquée.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Du côté du placenta fœtal (fig. 3), on note que les lésions vasculaires sont moindres que dans le cas précédent ; elles existent cependant et

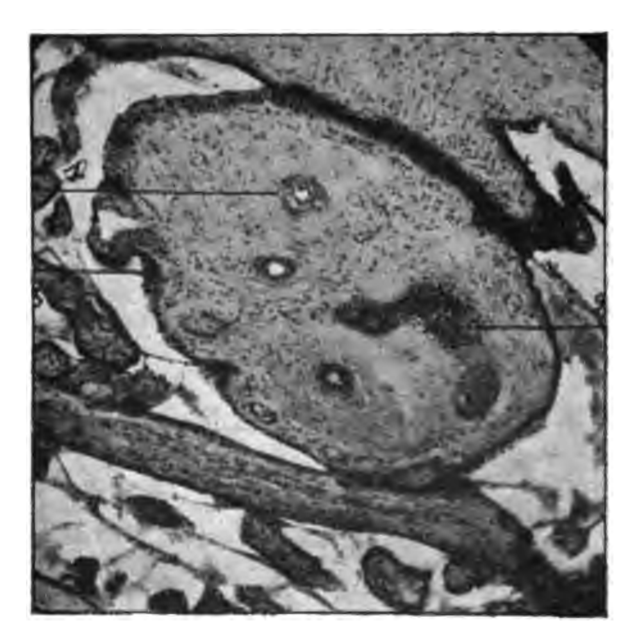


Fig. 3. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion au 3e mois ; accouchement prématuré à 7 mois.)
1. Artère. — 2. Veine. — 3. Syncytium proliféré.

sont marquées dans les gros troncs vasculaires superficiels du placenta. Dans les prolongements choriaux de moindre volume, comme celui qui a été photographié, elles sont moins apparentes, et n'existent que peu marquées au niveau des artères, sous forme de périartérite. Les veines paraissent peu altérées.

La lésion dominante porte encore ici sur le syncytium dont la prolifération est manifeste, surtout autour des villosités, et cette prolifération (fig. 3) a pour résultat d'amener une soudure dans les points où les villosités sont en contact.

Dans les villosités de moindre volume, le stroma paraît en pleine prolifération.

Du côté du placenta maternel (fig. 4), on a de nombreuses irrégularités du côté des sinus et l'on note la présence d'îlots de caduque, entourés de fibrine (fig. 4) et accolés à des villosités dont le syncytium est irrégulier et proliféré irrégulièrement en un grand nombre de points. Du côté de la face profonde, la zone de clivage se fait dans un tissu décidual très altéré et où dominent les phénomènes de prolifération cellulaire.

Du côté des membranes (fig. 5), on note, dans l'amnios placentaire, que l'endothélium est formé de cellules irrégulières; la limite supérieure des éléments se fait à des niveaux différents et les noyaux paraissent vésiculeux (fig. 5 [1]). D'autres, au contraire, sont de moindre volume. Cette lésion s'étend à toute la surface de l'amnios placentaire.

Dans la couche sous-endothéliale on a une infiltration marquée par de petites cellules (fig. 5 [2]). Le chorion sous-jacent est peu altéré, les fibrilles qui le composent sont cependant plus distantes qu'à l'état normal, mais on n'a pas de prolifération cellulaire particulière.

Obs. III. — *Syphilis post-conceptionnelle. Contagion entre le 4e et 5e mois. Lésions de placenta syphilitique.*

K... M., âgée de 25 ans, entre aux Chazeaux, le 30 décembre 1898.

Elle a déjà eu un enfant bien portant venu à terme. Pas de fausse couche.

Premier rapport à l'âge de 20 ans; elle a conservé le même amant; mais alors qu'elle était enceinte de 3 mois et demi, elle en eut un autre. Ses dernières règles datent du mois d'avril, la contagion date du début du mois d'août puisqu'elle vint au mois de septembre à la consultation gratuite pour un accident primitif des grandes lèvres; elle fut soumise au traitement spécifique.

A son entrée, elle présente des accidents secondaires : plaques muqueuses de l'amygdale, de la langue. Alopécie en clairière; quelques restes de syphilides papulo-érythémateuses sur le tronc. Rien aux organes génitaux.

Pas d'albuminurie.

On donne le traitement spécifique.

13 janvier 1899. Accouchement normal, à terme, en O.I.G.A.

Enfant 2 850 grammes. Gros placenta.

L'enfant n'a aucune lésion; la mère l'allaite, on lui fait le traitement spécifique (bains de sublimé, frictions avec 1 gramme d'onguent napolitain).

A la fin d'avril 1899, l'enfant ne présente aucune lésion, il est bien portant.

Examen anatomo-pathologique.

Du côté du placenta fœtal (fig. 6) on trouve, dans les gros troncs veineux, des lésions vasculaires portant surtout sur la couche moyenne; l'endartère paraît peu altérée. La lésion principale porte encore sur le

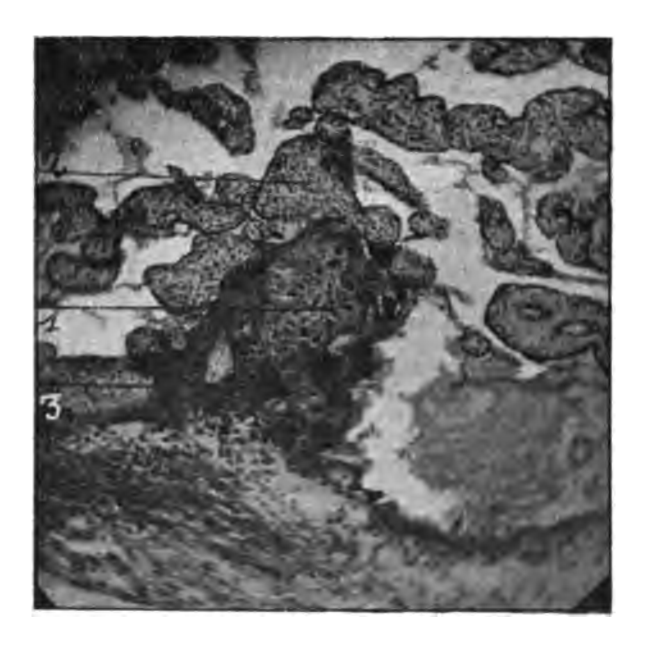


Fig. 4. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion au 3e mois; accouchement prématuré à 7 mois.)

1. Caduque peu altérée. — 2. Villosité à stroma très nucléé. — 2. Fibrine péricellulaire.

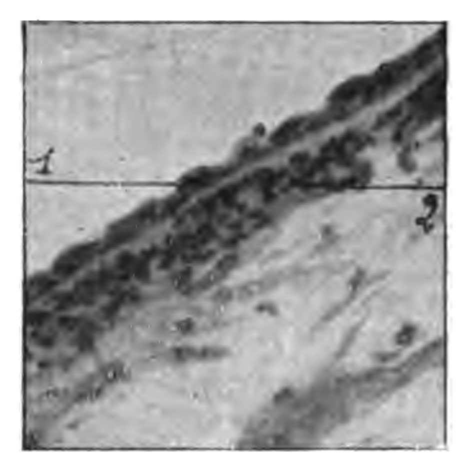


Fig. 5. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
Amniositis syphilitique.
(Contagion au 3e mois; accouchement prématuré à 7 mois.)

1. Endothélium amniotique irrégulier. — 2. Infiltration sous-endothéliale.

syncytium, dont les noyaux sont presque impossibles à voir; on trouve une bande, assez régulière, d'un tissu se colorant en gris par le carmin aluné. Le chorion présente peu de noyaux dans la région extra-vasculaire.

En certains points du placenta, près de la caduque (fig. 7), ce qui domine, c'est la prolifération du syncytium, formant des amas considérables, englobant les villosités, de sorte qu'il est difficile de retrouver leur limite.

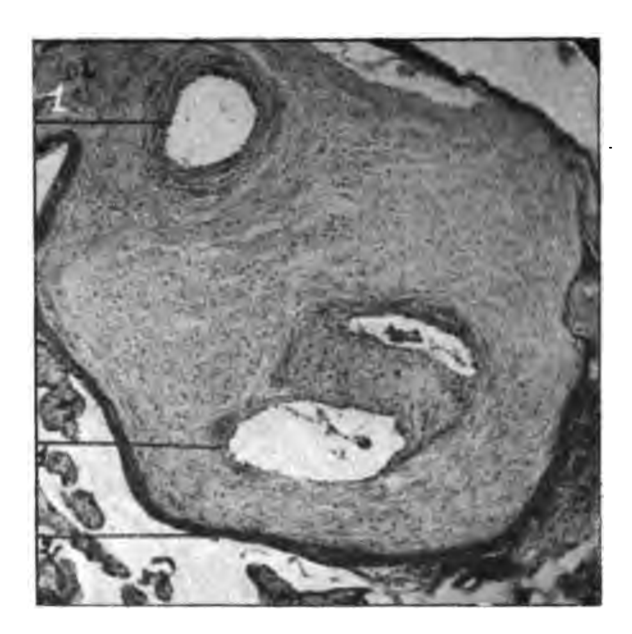


Fig. 6. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion entre les 4e et 5e mois.)

1. Vaisseaux. — 2. Syncytium fibrineux.

Le stroma de la villosité participe à cette infiltration; les noyaux y sont très nombreux; en d'autres points, les noyaux sont fondus dans un dépôt fibrineux; la villosité n'est alors plus représentée que par un champ peu nucléé, constituant un infarctus blanc, comme on le voit sur la droite et en bas de la figure 7. En 1 (fig. 7), le placenta maternel présente surtout des phénomènes d'endométrite fibrineuse, les cellules n'ont pas subi de prolifération, mais les corps cellulaires sont séparés les uns des autres par une substance intercellulaire, très abondante.

Les membranes, dans la région placentaire, présentent des altérations surtout au niveau de l'endothélium amniotique, dont les cellules, au lieu d'être cubiques, ont un aspect pédiculé, ressemblant ainsi à des

cellules caliciformes, avec des noyaux situés au sommet de l'élé-

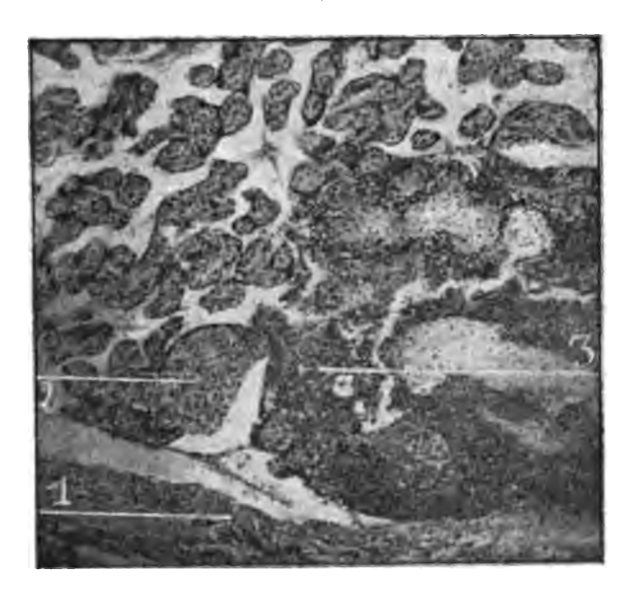


Fig. 7. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion entre les 4e et 5e mois.)

1. Endométrite fibrineuse. — 2. Prolifération du stroma des villosités. — 3. Prolifération du revêtement épithélial des villosités les englobant et présentant en certains points un dépôt fibrineux.

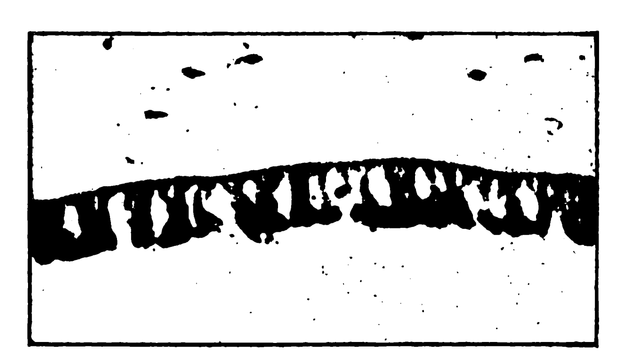


Fig. 8. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion entre les 4e et 5e mois.)

Amnios. — Grossissement : 500 diamètres.
Les cellules du revêtement amniotique sont hautes, pédiculées.
Noyaux à des hauteurs différentes.

ment, mais présentant avant tout de nombreuses irrégularités (fig. 8).

La zone sous-endothéliale est normale. Les fibrilles du chorion sont dissociées. Cette altération ne s'étend pas à toutes les membranes de l'œuf; elle est limitée à l'amnios placentaire.

En effet (fig. 9), l'amnios a ses caractères d'endothélium à cellules cubiques, les noyaux sont au centre et à la même hauteur (fig. 9 [1]). Le chorion a des fibrilles dissociées, sans prolifération spéciale (fig. 9 [2]).

La caduque ovulaire (fig. 9 [3]) a des altérations d'endométrite

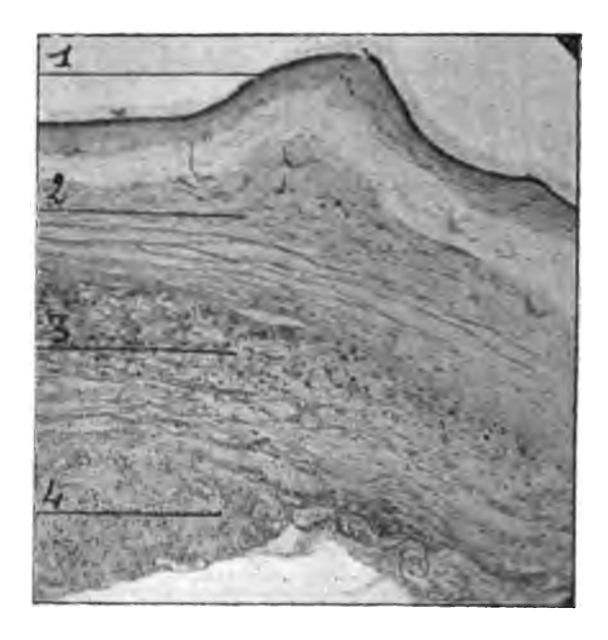


Fig. 9. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion entre les 4e et 5e mois.)

1. Amnios normal. — 2. Chorion à fibrilles dissociées. — 3. Endométrite fibrineuse.
4. Infiltration locale.

fibrineuse; les noyaux des cellules se colorent irrégulièrement; les corps cellulaires sont séparés par une substance assez abondante. En 4, on a des îlots d'infiltration dans lesquels la fibrine domine et on n'a plus que des noyaux de petites dimensions, par rapport à celles des éléments déciduaux normaux.

Obs. IV. — *Syphilis post-conceptionnelle. Contagion au 6e mois. Accouchement à terme. Placenta syphilitique.*

G..., âgée de 24 ans, cuisinière, entre aux Chazeaux le 28 janv. 1899. Rien dans les antécédents héréditaires.

Dans les antécédents personnels : Pas de maladie antérieure. Réglée

à 17 ans, très irrégulièrement. Les dernières règles ont eu lieu, il y a plus d'un an ; la malade pense être enceinte de 6 mois et demi. Un enfant de 3 ans, venu à terme bien portant. Pas de fausse couche.

Premier rapport à 21 ans ; la malade n'a eu que deux amants ; le dernier, devenu son mari, a des rapports avec elle depuis plus de 2 ans ; il s'est absenté un mois, depuis fin octobre jusqu'au 26 novembre.

Il y a 3 semaines, un mois après le retour de son mari, la malade a

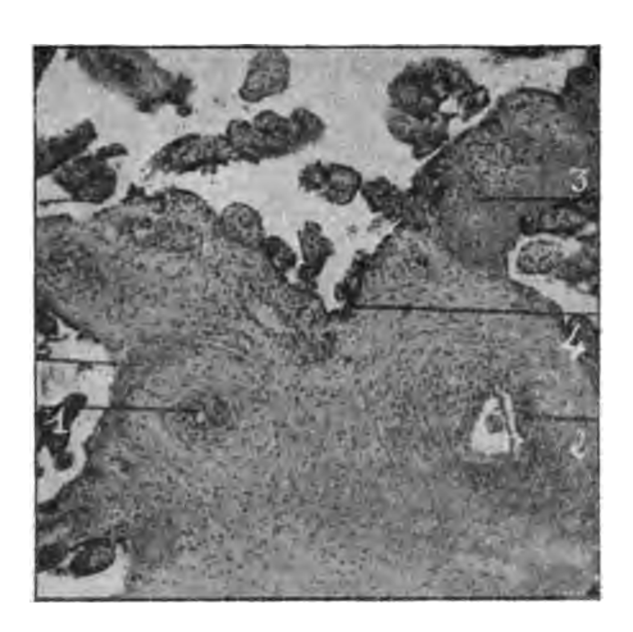


Fig. 10. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle.
(Contagion au 6e mois.)

1. Artère. — 2. Endartère. — 3. Infarctus blanc. — 4. Syncytium proliféré.
5. Syncytium fibrineux.

ressenti des démangeaisons à la vulve ; elle s'est écorchée, et des ulcérations se sont accusées petit à petit. Pertes blanches concomitantes : les ulcérations sont assez douloureuses pendant la marche ; pas de douleur à la miction.

Pas de céphalée, quelques crampes dans les jambes ; douleur dans la région lombaire. Pas de pertes de cheveux, pas d'éruption ; pas de maux de gorge.

A l'examen de la vulve, on constate que les grandes et les petites lèvres sont très œdématiées, ces dernières débordant les autres ; elles sont tapissées d'un enduit purulent. A la face interne des petites lèvres, on constate deux ulcérations, situées en face l'une de l'autre,

presque symétriquement; ce ne sont pas des ulcérations à proprement parler; situé au même niveau que la muqueuse, leur bord est formé d'un liséré rouge un peu surélevé; le centre présente deux zones concentriques : l'une rouge jambon, centrale; l'autre, jaune rouge. C'est le chancre typique en cocarde de Fournier.

Érythème à la face interne des cuisses et dans le sillon interfessier; écoulement abondant, purulent.

Ganglions inguinaux très gros, indolores, bilatéraux.

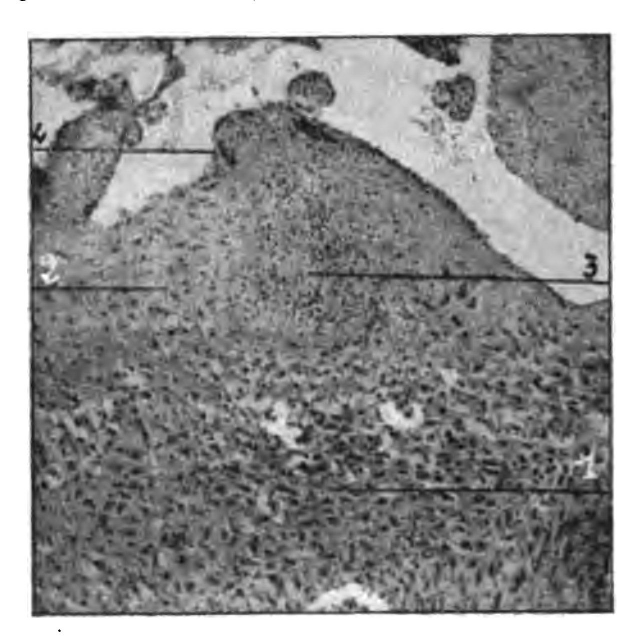


Fig. 11. — Placenta de syphilis post-conceptionnelle. (Contagion au 6e mois.)

1. Cellules déciduales normales. — Endométrite fibrineuse. — 3. Oblitération gommeuse. 4. Limite irrégulière de la face placentaire de la caduque.

Aucun autre signe, sauf une petite plaque muqueuse sur le voile.

Urines : pas d'albumine.

Examen obstétrical. — Grossesse de 7 mois environ. Bruits du cœur à gauche au niveau de l'ombilic.

La malade est soumise au traitement spécifique.

1er mars 1899. Plaques muqueuses vulvaires.

23 mars. Accouchement en O.I.G.A. Les douleurs ont été peu intenses. Au moment du passage de la tête à la vulve, celle-ci, infiltrée, couverte de plaques muqueuses, a retenu un peu la tête.

Le périnée antérieur a été déchiré. Suture immédiate.

Enfant 2 900 grammes.

Placenta 850 grammes.

L'enfant n'a pas de lésions.

Sa mère l'allaite.

Au 15 avril, l'enfant, qui a été soumis au traitement, n'a aucun accident.

29 avril. L'enfant a une petite plaque muqueuse de la langue.

Examen anatomo-pathologique.

Du côté du placenta fœtal (fig. 10), les lésions vasculaires sont de moyenne intensité, constituées surtout par de l'artérite et de l'endartérite. En 2 (fig. 9), l'endartère est complètement décollée. Le chorion est très abondamment nucléé et cette lésion est encore plus manifeste dans les gros vaisseaux de la surface choriale du placenta. Le revêtement épithélial externe est aussi très altéré; il est proliféré (fig. 9 [4]), fibrineux (fig. 9 [5]). En 3 (fig. 9), on a un infarctus blanc.

Du côté du placenta maternel, les lésions sont très accusées; la caduque est très épaissie, trois fois plus que normalement — et par points, on a, soit des cellules déciduales normales (fig. 10 [1]), soit de l'endométrite fibrineuse (fig. 10 [2]); mais, fait particulier, on note, en de nombreux points, des îlots d'infiltration formés de petites cellules, plongées dans une gangue fibrineuse, infiltration que nous avons de la tendance à considérer comme une formation gommeuse (fig. 10 [3]). Ces îlots sont de dimensions variables, irrégulièrement disséminés dans la caduque.

De la simple lecture de ces observations, il résulte que, dans les 4 cas que nous avons examinés, le placenta présentait des lésions. Faisant une synthèse de ces faits, sans vouloir faire une généralisation peut-être prématurée, nous décrirons les lésions du placenta dans les cas de syphilis post-conceptionnelle, et nous verrons les conclusions cliniques que vient presque imposer l'anatomie pathologique.

III. — LÉSIONS DU PLACENTA DANS LES CAS DE SYPHILIS POST-CONCEPTIONNELLE

Ces lésions existent, quelle que soit la date de la contagion; elles sont très analogues à celles que nous avons décrites dans l'observation I (syphilis anté-conceptionnelle); elles ne diffèrent presque en rien des descriptions données

par les auteurs et synthétisées dans la thèse de Schwab. Elles portent sur le placenta fœtal et sur le placenta maternel.

1° *Sur le placenta fœtal*, elles s'étendent à toutes les membranes d'origine fœtale, c'est dire que l'amnios lui-même présente des lésions, fait bien particulier, étant donné le développement considérable que présente l'amnios, alors que la contagion survient au 3e et au 6e mois. Au 3e mois, nous avons noté la disposition irrégulière de l'endothélium amniotique et l'infiltration sous-endothéliale (obs. II, fig. 5). Au 4e mois (fig. 8), nous avons observé une forme très particulière de l'endothélium amniotique dans la région placentaire seule; on peut donc décrire, dans la syphilis post-conceptionnelle, une *amniositis syphilitique*.

Le *chorion* présente lui aussi des altérations caractérisées, dans les gros troncs villeux, par une augmentation de la substance internucléaire et par une augmentation considérable des noyaux dans les régions périvasculaires.

Dans les villosités, au contraire, la prolifération est considérable et se répartit également sur toute la coupe de la villosité.

Les *vaisseaux choriaux* présentent la lésion la plus caractéristique, que l'on peut résumer d'un mot en disant qu'il y a endartérite et périartérite, endophlébite et périphlébite. Dans les cas que nous avons observés, les lésions artérielles étaient plus marquées que les lésions veineuses. Sur les vaisseaux des petites villosités, les lésions sont moins systématisées et tout le stroma de la villosité paraît y prendre part.

L'*épithélium de revêtement* de la villosité est, lui aussi, l'objet de modifications considérables. Sur les gros troncs villeux, sur les villosités de moindre volume, en aucun point en un mot, on ne peut retrouver le syncytium normal, avec son unique rangée de noyaux, répartis régulièrement dans une couche protoplasmique d'épaisseur invariable.

En certains points le protoplasma de ce plasmodium présente des vacuoles; en d'autres points, à leur place, on trouve une substance amorphe, qui suit le pourtour de toute la villosité, et qui semble devoir être rattachée à un dépôt

fibrineux, grâce à la coloration gris sale que prend ce tissu sous l'influence du carmin aluné. Les villosités, dont le revêtement externe est ainsi altéré, ont une grande tendance à la coalescence; elles se réunissent, englobées qu'elles sont par leur dépôt périphérique, et forment ce que l'on a appelé dans le placenta normal l'*infarctus blanc*, qu'il est impossible de différencier de l'*infarctus blanc* observé dans le placenta syphilitique. Cependant, dans le placenta normal, cette altération se rencontre le plus fréquemment dans le grand sinus sous-chorial, tandis que, dans le placenta syphilitique, malgré l'affirmation de Schwab, on le trouve réparti dans toute l'étendue du placenta, au voisinage de la face fœtale, aussi bien que de la face maternelle.

Le diagnostic de syphilis, basé sur l'existence d'infarctus blancs dans un placenta, ne peut pas être porté, comme le prouvent les recherches de Giuccardi (*Annali di Obstetrica e Gynecologia*, août 1897, p. 595), mais néanmoins, lorsque les lésions se répartissent sur la plus grande partie du syncytium, lorsque, dans chaque champ du microscope, on trouve un dépôt fibrineux au pourtour des villosités, on est bien en droit d'admettre que l'épithélium du chorion est profondément altéré.

2° *Du côté du placenta maternel* les lésions sont encore des plus manifestes. Au lieu de la limite régulière des sinus vasculaires, on trouve une ligne interrompue par de nombreux soulèvements en forme de cônes, si bien décrits par Zilles. La ligne de séparation de la caduque, qui, normalement, ne présente pas de coalescence avec les villosités, est interrompue très fréquemment par des champs de stroma villeux, appliqué contre la caduque par la fibrine qui remplace le revêtement externe de la villosité; en certains points mêmes, on a un véritable infarctus blanc, constitué par la coalescence de plusieurs villosités.

La caduque présente les cellules de dimensions normales, mais, au lieu d'être régulières, réparties dans toute l'étendue du tissu, ces cellules sont, par îlots, entourées par un produit fibrineux analogue à la fibrine que l'on observe autour des villosités et dont l'interprétation ne laisse pas d'être

difficile. Est-ce un produit de sécrétion des cellules? Est-ce le reste de protoplasma de cellules disparues? Est-ce un mode de réaction des cellules aboutissant à ce que Weigert a décrit sous le nom de nécrose de coagulation? La question est difficile à résoudre.

Cette lésion s'étend aux grandes travées intercotylédonaires; c'est ce qui a été décrit sous le nom d'*endométrite fibrineuse;* nous l'avons rencontrée dans toutes les observations.

Dans l'observation IV, nous avons trouvé une lésion plus caractéristique encore; alors qu'en certains points l'endométrite fibrineuse est facile à observer, on note la présence, au centre de cônes de Zilles, d'une infiltration par de petits éléments, plongés au milieu de fibrine, alors que les cellules déciduales ont complètement disparu; c'est la lésion que Virchow a décrite sous le nom d'*endométrite gommeuse* (fig. 11).

En résumé, la syphilis, dont la contagion s'est produite dans le cours de la grossesse, retentit d'une facon considérable, non seulement sur le placenta maternel, comme Frænkel l'admet, mais encore sur le placenta fœtal et les membranes ovulaires quelles qu'elles soient, preuve certaine que l'infection syphilitique est généralisée, et rapidement généralisée.

IV. — CONSÉQUENCES CLINIQUES

Si l'on veut être d'accord avec les faits observés, il faut admettre que les enfants, dans les cas de syphilis contractée par la mère pendant la grossesse, sont syphilitiques : c'est là l'opinion que nous admettrons.

Plusieurs objections peuvent être faites :

La première peut s'appuyer sur le fait de savoir si la syphilis de l'enfant est bien d'origine maternelle. Si le père est sain, dit Frænkel, l'enfant naîtra sain bien que la mère soit contaminée après la conception; si le père est syphilitique, il donnera naissance à un enfant nécessairement syphilitique, qui pourra lui-même donner la vérole à la mère; c'est la syphilis conceptionnelle de Diday.

Frænkel s'appuyait sur des examens anatomo-pathologiques, trouvant des lésions différentes dans les cas de syphilis du père ou de la mère.

A ce sujet, nous ne pouvons dire, et il est presque impossible de le savoir, si le père était syphilitique; cependant, il y a beaucoup de chances pour qu'il soit autre que celui qui a contaminé la mère. De plus, les accidents primitifs ont été reconnus, ce qui montre bien une contagion directe, et si l'enfant avait été syphilitique, il aurait infecté sa mère, qui n'aurait pu avoir d'accident primitif.

Nos observations semblent donc bien être des cas de syphilis maternelle, semblables à ceux que Thomer, Schwab enregistrent dans leurs thèses; c'est donc seule l'infection de la mère qui semble avoir agi sur le fœtus.

Une autre objection, celle-ci plus sérieuse puisqu'elle est basée sur des faits, vient de deux observations de Neumann et d'Arming : dans l'observation d'Arming, il s'agit d'une femme qui, infectée au 4e mois, accoucha d'un enfant sain, et qui, un mois après, présenta un accident primitif de la lèvre supérieure; dans l'observation de Neumann, il s'agit d'une infection de la mère au 8e mois : l'enfant naquit en apparence sain, puis au 7e mois eut un accident primitif de l'ombilic, avec ganglions inguinaux.

Que conclure de ces faits, si on les admet, sinon que certains enfants naissent indemnes de toute trace de syphilis?

Bielinkin, lui aussi, rapporte 6 cas de syphilis post-conceptionnelle avec enfant sain en apparence; ces observations sont sans valeur, l'examen anatomo-pathologique du placenta ayant été négligé et, de plus, l'état de l'enfant à la naissance étant insuffisant pour faire admettre qu'il n'était pas syphilitique.

Les 4 enfants, en effet, dont nous rapportons l'observation, étaient sains en apparence à leur naissance; malgré le traitement institué, l'un a présenté une plaque muqueuse de la lèvre 3 mois après, l'autre une plaque muqueuse de la langue 1 mois après; un 3e est mort avec de l'ictère au bout de 15 jours. Souvent, même lorsqu'il s'agit de syphilis

anté-conceptionnelle, c'est-à-dire d'enfants syphilitiques à n'en pas douter, ils ne présentent à la naissance que du coryza et ils n'ont souvent des accidents spécifiques (plaques muqueuses, papules) que quelques mois après.

Restent les deux observations d'Arming et de Neumann, rapportant un accident primitif survenu après la naissance. L'examen du placenta n'a pas été fait, et sans vouloir porter atteinte à la haute compétence clinique des deux auteurs, nous nous permettrons d'émettre quelques doutes sur le diagnostic d'accident primitif.

Nous avons souvent entendu dire par nos maîtres de l'Antiquaille, nous avons vu aussi que toute ulcération chez les syphilitiques a toujours une tendance à s'indurer; des accidents secondaires, des plaques muqueuses anales, arrivent, par une exulcération légère et l'induration périphérique, à simuler un accident primitif; nous avons vu une ulcération tertiaire de la fesse, indurée, ayant l'aspect d'un accident primitif.

Peut-on ne pas admettre que la diathèse sclérosante qu'est la syphilis n'arrive à produire cette induration plus facilement encore chez l'enfant? L'ombilic, les lèvres sont des sièges de prédilection pour les plaques muqueuses ; celles-ci ont très souvent, alors même qu'elles sont intactes, l'aspect du chancre spécifique : que l'une d'elles s'exulcère, ce qui est facile chez le jeune enfant, l'induration survenant, on a l'aspect typique de l'accident primitif avec la surface rouge, lisse, un peu vernissée.

Si ces enfants étaient sains, même dans la proportion indiquée par Lhomer (14 sur 109), et par Neumann (21 sur 76), les cas de contagion seraient plus fréquents encore.

Beaucoup de ces enfants ont été allaités par leur mère; ils restent indemnes, comme Profeta l'avait depuis longtemps remarqué; rarement ils ont été suivis, et on ne peut dire s'ils ont présenté des accidents; mais le fait de n'être pas contagionnés laisse bien supposer qu'ils sont vaccinés, c'est-à-dire qu'ils sont déjà syphilitiques.

S'il en était autrement, l'analogie que l'on veut établir

entre la syphilis et les autres maladies infectieuses ne pourrait plus dès lors exister.

Déjà Blanc, en 1883, se demande si le virus syphilitique ne peut pas traverser le placenta, comme Straus et Chamberland l'ont montré pour la bactéridie charbonneuse.

Depuis, l'expérimentation facile pour certaines maladies infectieuses a permis de vérifier, tout au moins en raisonnant par analogie, la plupart de ces hypothèses.

Pour la tuberculose, l'infection fœtale semble un fait acquis (Martin, Charrin), ou tout au moins le passage à travers le placenta de produits prédisposants (Bolognesi, Arloing, Courmont).

Pour les maladies que l'on peut plus facilement comparer à la syphilis, la variole fœtale par exemple a souvent été rencontrée (Charcot, Chantreuil); pour la vaccine, des femmes examinées pendant la grossesse ont donné naissance à des enfants sur lesquels le vaccin était sans action.

De Tornery, Durand, ont observé des cas de scarlatine transmise de la mère au fœtus : l'avortement que l'on rencontre presque toujours dans les cas de scarlatine de la mère est bien en faveur de la perméabilité placentaire.

Ledel a observé une femme accouchant en pleine éruption de rougeole avec un enfant en éruption également; c'est donc que l'infection avait été généralisée d'emblée, et que l'incubation a été presque la même chez la mère comme chez le fœtus.

Ainsi donc, comme le montrent ces faits et beaucoup d'autres, une infection de la mère due à des toxines, comme semblent le faire la rougeole, la scarlatine, la syphilis, est presque immédiatement communiquée au fœtus.

Si l'on a retrouvé, disait Jullien avant tous ces faits expérimentaux, l'indigo et le cinabre, injectés dans le sang de la mère, dans le sang de leurs petits, à plus forte raison faut-il admettre que le globule blanc, vecteur du poison, trouve aisément à s'introduire dans les organes d'un fœtus.

Une double raison permet de l'admettre; c'est d'une part l'existence d'un simple endothélium au niveau du placenta, d'une communication si facile entre la mère et le fœtus, et

d'autre part la rapidité avec laquelle se fait l'infection, comme l'ont montré les excisions de muqueuse suspecte faites par Augagneur quelques heures après le coït.

Aussi, pour toutes ces raisons, anatomo-pathologiques, cliniques et presque expérimentales, nous dirons que l'enfant est syphilitique, conclusion d'une importance énorme au point de vue pratique.

Non syphilitique, c'est l'enlever à sa mère, l'allaiter défectueusement, contribuer à sa cachexie.

Syphilitique, c'est dire qu'il faut le donner à sa mère qui est pour lui sans aucun danger, qui est seule capable de le nourrir convenablement. C'est dire aussi qu'il faut le traiter pour lui éviter des accidents.

Ce traitement consistera en frictions à l'onguent napolitain (1 gramme par jour), en bains de sublimé dont M. Cordier est très partisan; en certains cas d'accidents des muqueuses, le sirop de Gibert sera préférable.

Cette syphilis, ainsi acquise, ainsi traitée, conférera-t-elle à ces enfants une immunité complète? Gailleton avait déjà ajouté à la loi de Profeta que cette immunité disparaissait ou était modifiée par la croissance, c'est-à-dire que, vers l'âge de 14 ou 15 ans, ces enfants pouvaient être de nouveau infectés.

Il serait du plus haut intérêt, au point de vue doctrinal, comme au point de vue de la pathologie générale, de suivre ces sujets et de voir la durée et l'intensité de cette immunité. Syphilis anté-conceptionnelle et syphilis post-conceptionnelle semblent agir de la même façon sur le fœtus. Y a-t-il des degrés dans l'infection syphilitique ainsi transmise? S'agit-il dans le second cas d'une infection atténuée, modifiée par son passage à travers les vaisseaux placentaires? S'agit-il d'une syphilis vraie, qu'un organisme résistant arrive à vaincre? et par suite, d'une véritable réinfection, que quelques auteurs semblent admettre pour la syphilis contractée par l'adulte? Ce sont là des hypothèses, des problèmes qui demeureront pour longtemps peut-être sans solution, car il leur manque un puissant facteur : l'expérimentation.

Pour résumer en peu de mots cette étude, nous dirons :

1° Dans les cas de syphilis post-conceptionnelle observée, le placenta présente des lésions que l'on peut considérer comme spécifiques. Semblables à celles du placenta syphilitique, elles sont généralisées au placenta maternel, au placenta fœtal et aux membranes. Leur intensité semble être en rapport non pas avec l'ancienneté de l'époque de la contagion, mais avec la malignité même de l'infection;

2° L'enfant, naissant dans de semblables conditions, quoique sain en apparence, devra être considéré comme syphilitique. Il sera confié à la mère toutes les fois qu'il sera possible; il sera soumis au traitement spécifique; à ces seules conditions il pourra lutter, avec chance de succès, contre l'infection, transmise par la mère.

BIBLIOGRAPHIE

AHLFELD, *Lehrbuch der Geburtshelfe*, 2e édition, 1898, p. 235.
AUGAGNEUR, *Province médicale*, 1892.
BIELINKIN, Syphilis post-conceptionnelle (thèse de Paris, 1895-1896).
BLAISE, Hérédité syphilitique (thèse d'agrégation, 1883).
BOUREAU, Thèse de Paris, 1879.
BOUSQUET, Thèse de Paris, 1872.
CORREA DIAZ, Hypertrophie placentaire syphilitique (thèse de Paris, 1891).
DIDAY, *Maladies vénériennes*.
DOHRN, Zur Frep. der hered. Infection (*Deutsch. med. Wochensch.*, 1892, p. 821).
ETIENNE, *Annales de gynécologie*, 1892.
FOURNIER, *Hérédité syphilitique*, 1891.
FRÆNKEL, Ueber Placentarsyphilis (*Arch. für Gynæcol.*, 1873).
GIUCCARDI, Contribution à l'étude de l'infarctus blanc dans la surface fœtale du placenta (*Annali di obstetr. e ginecol.*, 1897).
GODINHO, Syphilis conceptionnelle (thèse de Paris, 1891).
GUILLEMONAT, Influence des tares maternelles sur le développement des enfants (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, mai 1899).
HIRIGOYEN, Syphilis et grossesse (*Archives de tocologie*, 1886).
JULLIEN, *Maladies vénériennes*.

KASSOVITZ, *Die Verebung der Syphil.*, 1873.
KUSS, Thèse de Paris, 1897-1898.
LEGRAND, Syphilis post-conceptionnelle (thèse de Paris, 1886).
LHOMER, Conditions de transmission de la syphilis de la mère au fœtus (thèse de Lyon, 1892).
LOP, Infections maternelles, de leur influence sur la santé du fœtus (*Gazette des hôpitaux*, 1898).
MAUDRON, *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1856.
MAURIAC, *Traité des maladies vénériennes.*
MULLER, *Handb. der Geb.*, vol. 2, p. 935.
NEUMANN, Syphilis post-conceptionnelle (*Wien. med. Press*, 1885; *Arch. de tocol.*, 1886; *Arch. für Dermat. u. Syph.*, 1892).
PORAK, Des substances étrangères à travers le placenta (*Arch. de méd. expér.*, 1892).
REIMONENQ, Influence de la syphilis sur la grossesse (thèse de Bordeaux, 1885).
SAXINGER, Maladies du placenta causées par la syphilis (*Arch. de tocol.*, 1885).
SCHWAB, Du placenta syphilitique (thèse de Paris, 1895-1896).
STEFFECK, Influence de l'infection syphilitique pendant la grossesse (*Zeitsch. f. Gyn.*, 1890, p. 115).
VINAY, *Maladies de la grossesse*, p. 758.
VINCKEL, *Lehrbuoh der Geb.*, 1889, p. 256.
ZILLES, Studien über Erkrunk der Plac. u. der Molelich bi Syphil. *in Mittheil aus der Geb. u. Gyn. Klinik*, Tübingen, 1885.
ZWEIFEL, *Lehrbuch der Geb.*, 1887, p. 283.
DUHRING, *Leçons sur la syphilis*, traduites par Dervilles, Bruxelles, 1898.

VI

ÉTUDE CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

GANGRÈNE CURABLE DES POUMONS DE LASÈGUE

UN MODE DE GANGRÈNE DU POUMON DÉPENDANT DE LA MODIFICATION DES EXTRÉMITÉS DILATÉES DES BRONCHES DE BRIQUET

Par M. le Dr **NOICA**

I. — GANGRÈNE CURABLE DES POUMONS DE LASÈGUE

Laënnec a dit dans son *Traité d'Auscultation*[1] : « Je serais « même tenté de croire, d'après plusieurs cas dans lesquels « les malades ont survécu, que l'odeur et l'aspect des crachats « tels que je viens de les décrire *ne prouvent pas toujours « l'existence d'une excavation gangreneuse dans le poumon*, « et que ces caractères peuvent quelquefois dépendre d'une « disposition générale à la gangrène, qui n'a son effet que « sur la sécrétion muqueuse des bronches. Deux ou trois « fois je n'ai absolument rien trouvé à l'ouverture des corps, « qui justifiait l'odeur gangreneuse, si ce n'est la prompti- « tude de la putréfaction, particulièrement dans la muqueuse « bronchique. »

Andral se demande si « la grande fétidité des crachats « peut donc quelquefois appartenir à une simple sécrétion « de la muqueuse bronchique[3] ».

Graves ajoute : « il n'est pas hors de propos de vous « dire ici que j'ai observé trois cas dans lesquels la fétidité

1. Laennec, *Traité d'Auscult.*, édit. d'Andral, 1837, t. III, p. 556.
2. Lasègue, Gangrènes curables des poumons, *Études médicales*, t. I, 1884.
3. Andral, *Clinique médicale*, 1840, t. III, p. 219.

« de l'haleine et des crachats était liée à une bronchite, et « non point à une gangrène pulmonaire. Dans les trois cas « les crachats étaient abondants, puriformes, et ils prove- « naient évidemment des bronches; notez ce fait singulier « qu'à l'autopsie de l'un de ces malades, la muqueuse bron- « chique perdit toute mauvaise odeur, une fois qu'on eut « enlevé les mucosités qui la recouvraient. La fétidité était « donc ici le résultat d'un trouble vital de la sécrétion[1]. »

Lasègue[2] trace le tableau suivant des symptômes que caractérisent ces gangrènes curables des poumons :

« Un individu d'un âge variable, d'une constitution plus « ou moins robuste, le plus souvent éprouvé par des fatigues « ou des maladies antérieures multiples, est pris d'une bron- « chite qui d'abord n'a pas de caractères particuliers; l'op- « pression est médiocre, la toux intense, l'expectoration assez « abondante, et telle qu'on la rencontre ordinairement à une « période assez avancée des affections; les crachats devien- « nent plus copieux et plus purulents; quelques-uns sont « d'une fétidité qui appelle l'attention du malade ou de ceux « qui l'approchent.

« Cette première crise passe plus ou moins inaperçue; la « fétidité de l'expectoration s'atténue ou disparaît, la bron- « chite persiste; il y a peu ou pas de fièvre.

« Après un intervalle variable, la bronchite semble subir « une certaine recrudescence.

« L'expectoration devient d'un jaune verdâtre, parfois « brune, d'autres fois grise; elle est de nouveau d'une féti- « dité singulière et gangreneuse. Son abondance va croissant « et peut atteindre des limites extrêmes. D'ordinaire, elle se « produit par accès à diverses heures de la journée, le matin, « le soir, dans la nuit, en laissant des périodes de repos pen- « dant lesquelles l'haleine garde plus ou moins une odeur « désagréable; les forces diminuent, l'appétit s'amoindrit, « la fièvre est modérée ou nulle, les fonctions digestives sont « peu troublées. A l'auscultation, on constate la présence de « râles humides occupant plus ou moins d'étendue, gras ou

1. B.-J. GRAVES, *Leçons de clinique médicale*, édition française, 1862, t. II, p. 82.

« sous-crépitants, persistant dans les mêmes points, disséminés, mobiles, accompagnés ou non de retentissement « bronchique de la voix sans matité prononcée; il survient « parfois quelques frissons de courte durée qui précèdent une « expulsion abondante de crachats; la toux n'a pas de caractères spécifiques. Cet état de choses peut se prolonger des « semaines, des mois, presque des années, au grand détriment de la santé générale, qui s'affaiblit, sans arriver « néanmoins jusqu'à la débilité hectique d'une tuberculisation avancée; il n'y a que peu ou pas d'hémoptysie. « Quelle que soit la continuité du mal, on observe de temps « à autre des suspensions; l'expectoration diminue, et c'est « toujours par là que l'amendement persistant ou momentané « commence; la fétidité cesse graduellement ou disparaît « tout à coup. Pendant les intermissions, les signes stéthoscopiques s'atténuent ou ne se modifient pas.

« Si la période du repos est longue, le malade semble se « rétablir; si elle est courte, il en éprouve un soulagement « dont l'économie profite à peine. Quelle que soit la marche « que la maladie suive à ce point de vue, la bronchorrhée est « toujours un fait essentiel; c'est plutôt l'excès que la nature « de l'expectoration qui semble exercer une influence « fâcheuse. »

Je crois qu'avec la description anatomo-pathologique de Laënnec et avec le tableau clinique de Lasègue le lecteur pourra se faire une idée assez complète et une conviction de l'existence de cette gangrène curable des poumons, comme l'appelle Lasègue.

Pour plus de précision je citerai des observations de gangrène curable des poumons que je compléterai après par un rapide résumé bibliographique.

A. *Au cours de la bronchite aiguë primitive*, cette complication est rare ou peut-être a-t-elle passé jusqu'ici inaperçue pour les cliniciens, dans tous les cas Strümpell[1] dit l'avoir observée dans un petit nombre de cas, mais il ne donne pas (au moins à ma connaissance) ses observations.

1. *Traité de path. spéciale*, t. Ier, p. 223, 3e édit. française, 1891.

Un des maîtres de la Faculté nous a raconté l'histoire de trois malades qui présentaient, au cours d'une bronchite aiguë grippale avec un état général satisfaisant, de l'expectoration et de l'haleine fétides, et tous les trois ont guéri rapidement.

B. *Au cours de la bronchite chronique* les observations abondent, j'en exposerai deux seulement comme type :

« Cet homme, âgé de 50 ans environ, est depuis longtemps sujet à « s'enrhumer, et ses rhumes sont violents et tenaces; de plus, à son « dire, une première fois déjà, il y a quelques années, l'un de ces rhumes « s'est compliqué des mêmes accidents que nous observons aujourd'hui.

« Entré à l'hôpital il y a plusieurs mois, il était tourmenté par une « toux fréquente, accompagnée d'une expectoration catarrhale qui « d'abord n'offrait rien d'extraordinaire, ni dans la quantité des cra- « chats rendus ni dans leur qualité physique; le mouvement fébrile « était prononcé, les choses se passaient d'ailleurs avec une telle régu- « larité que nous n'avions pas à nous préoccuper, lorsque tout à coup, « peu de jours après son entrée dans nos salles, il rendit des crachats « d'une fétidité si pénétrante, que la religieuse du service fut obligée de « tenir constamment ouvertes les fenêtres voisines de son lit. Tous les « malades de la salle et ceux de la salle contiguë à la nôtre se plai- « gnaient d'être infectés par cette horrible odeur; nous-même nous « nous trouvâmes plus d'une fois incommodé lorsque, au moment de la « visite, cet individu toussait devant nous. Son haleine et les matières « de l'expectoration répandaient une odeur gangreneuse insupportable.

« Mais après 12, 24, 36 ou 48 heures, cette odeur gangreneuse était « remplacée par une odeur fade, mielleuse, très désagréable toutefois, « et constituant peut-être un caractère spécifique dans la maladie dont « il va être question.

« Ces accidents se renouvelaient tous les 15 jours; tantôt accompa- « gnés d'une fièvre plus ou moins vive, tantôt au contraire le mouve- « ment fébrile manquant absolument.

« En auscultant la poitrine avec le plus grand soin comme nous le « faisions à chaque visite, nous ne trouvâmes jamais de gargouille- « ments, jamais de souffle, aucun signe, en un mot, de l'existence de « cavernes pulmonaires; nous n'entendions que des ronchus sonores au « niveau de l'omoplate du côté droit. Quelques gros râles muqueux à « peine perceptibles durant 24 heures ou 48 heures, puis cessant tout à « coup.

« La percussion cependant donnait au sommet à droite une matité « très notable, principalement en arrière[1]. »

1. Trousseau, *Clinique médicale*, p. 725, t. Ier, 1868.

J'ajoute encore une autre observation de bronchite chronique pour plus de conviction[1].

« Eugène D..., âgé de 42 ans, polisseur de métaux entré le 29 août « salle Damaschino, lit n° 9, hôpital Laënnec, service de M. Darié.

« *Antécédents héréditaires.* — Père mort à 52 ans, d'une maladie qui « a duré 8 mois, cachexie progressive (il paraît, d'après les renseignements du malade, que ce n'était pas de lá tuberculose, cependant il « toussait beaucoup).

« Mère bien portante, âgée de 73 ans. Elle ne tousse pas.

« Les grands-parents du côté du père présentent de la longévité et « toussaient. Ceux du côté de la mère étaient aussi des tousseurs, mais « aucun d'eux n'avait une expectoration fétide.

« Un frère et une sœur bien portants, le premier tousse, la seconde « ne tousse pas.

« Une petite sœur morte de brûlures.

« *Antécédents personnels.* — D'une excellente santé avant la maladie « actuelle, il ne se rappelle avoir eu aucune maladie.

Marié à 23 ans, il a eu 12 enfants, dont 4 sont vivants et bien por- « tants et 8 sont morts, 2 de diphtérie et 6 de méningite, en bas âge.

« Depuis le malade n'a pas eu d'enfants. Il y a 7 ans, il a eu un « chancre syphilitique à la verge, des plaques muqueuses dans la « bouche et à l'anus, des ulcérations sur la peau qui lui ont laissé des « cicatrices, des maux de tête; en somme syphilis soignée par M. Four- « nier à l'hôpital Saint-Louis, pendant 18 jours, avec des pilules Dupuy- « tren et de l'iodure de potassium; en sortant de là on lui a recom- « mandé de continuer à se traiter.

« Pendant 6 ans le malade a pris de l'iodure de potassium, tous les « ans, mais il n'est plus retourné à l'hôpital Saint-Louis.

« *Histoire de la maladie.* — Le malade tousse depuis qu'il se connaît « (dit-il), mais sans cracher beaucoup; il n'a remarqué de la fétidité « dans ses crachats que 2 mois avant son entrée à l'hôpital.

« Il y a 6 ans (une année après l'accident spécifique), le malade a « eu un point de côté thoracique à gauche; il est resté au lit pendant « 4 ou 5 jours; il a été soigné par des révulsifs. Le malade a repris son « travail peu après.

« Deux ans après (il y a 4 ans) il reste au lit pendant 3 semaines, « souffrant d'une douleur qu'il compare à un étau qui lui aurait serré « le tronc. Le diagnostic du médecin fut névralgie costale.

« Depuis il a toujours été bien portant jusqu'à il y a 2 mois avant « son entrée. A ce moment-là le malade ressent une fatigue générale « qu'il attribue à un surcroît de travail, surtout au transport d'un lourd

1. Noïca, Contribution à l'étude de la fétidité dans les maladies de l'appareil respiratoire (Thèse de Paris, 1899, p. 26).

« fardeau. Cet état de fatigue dura 3 jours, mais ne fut pas assez « intense pour le forcer à s'aliter.

« De plus, avec la fatigue, les crachats sont devenus aussi plus abon- « dants et plus purulents. Le malade continue à travailler mais avec « peine, parce que son état d'asthénie augmentait de plus en plus et un « mois après il cesse son travail.

« Trois jours après avoir cessé de travailler, sa femme lui fait la « remarque que les crachats sentaient très mauvais, et alors lui-même « se rend compte de la vérité.

« Pendant un mois il reste chez lui, la moitié du temps debout, la « moitié du temps couché, toussant et crachant du pus avec de l'écume « et répandant autour de lui-même une odeur désagréable; alors voyant « que son état ne s'améliore pas, il entre à l'hôpital Laënnec le 29 août, « où on fait le diagnostic de bronchite fétide simple.

« Depuis son entrée jusqu'aujourd'hui, il est resté à peu près dans « le même état.

« *Etat actuel, le 3 octobre.* — Le malade est d'une constitution très « forte, fortement musclé; il y a 8 mois il pesait 90 kilos, aujourd'hui « il pèse seulement 63 kilos, mais il a maigri plutôt depuis 3 mois, « depuis qu'il tousse et crache abondamment; l'appétit a diminué beau- « coup pendant ce temps; la nuit il transpire un peu, mais sans fièvre (du « moins depuis son entrée à l'hôpital où il n'en a pas eu un seul jour).

« On peut dire qu'aujourd'hui son état général est satisfaisant, et le « malade lui-même dit qu'il se sent mieux et que l'appétit revient, ce « qui l'encourage à demander son transfert à Vincennes.

« Le malade tousse jour et nuit, un peu par quintes, et après chaque « toux il élimine un crachat purulent, jaune verdâtre, entouré d'un peu « d'écume qui, de temps en temps, sent mauvais. Le matin l'expectora- « tion n'est pas plus abondante que dans le reste de la journée (il dit « seulement que la toux devient plus forte après avoir mangé).

« La nuit la toux le gêne pour dormir; à force de tousser, dit-il, il « a sur la région sternale une sensation de brûlure. Jamais le malade « ne vomit après la toux, jamais il n'a craché du sang.

« La quantité des crachats est en moyenne de 350 grammes en « 24 heures.

« Lorsqu'on les recueille dans un verre, on voit qu'ils se séparent en « trois couches assez nettes : une couche superficielle spumeuse, une « couche moyenne purulente, une troisième muco-séreuse. Dans cette « troisième on voit des prolongements provenant de la partie inférieure « de la seconde et ressemblant à des flocons de laine suspendue dans l'eau.

« La fétidité des crachats ne gêne en rien les malades du voisinage, « et pour se rendre compte de cette odeur, il faut ou s'approcher de l'ha- « leine du malade ou approcher de son nez le crachoir, et mieux même « en l'agitant préalablement avec une baguette.

« Lorsqu'on examine le malade, on ne trouve aucune déformation « de la poitrine et les dimensions thoraciques sont normales.

« A la percussion, on trouve en arrière de la sonorité dans toute la « hauteur du poumon; cependant à gauche la tonalité semble un peu « moins élevée. A l'auscultation le murmure vésiculaire s'étend très « bien dans toute la poitrine; au sommet on ne trouve rien d'anor- « mal, au-dessus de l'épine de l'omoplate; au-dessous on entend une « respiration bruyante et prolongée, entrecoupée de sibilances, mais « malgré les recherches on ne peut découvrir aucun râle.

« En avant, à la percussion, on trouve les sommets sonores dans les « fosses sus-et sous-claviculaires; cependant à gauche la tonalité semble « un peu plus élevée. A l'auscultation, ici comme en arrière, on a une « expiration prolongée et bruyante et au niveau des grosses bronches « on trouve de gros râles muqueux et quelques râles sibilants. »

En dehors de Laënnec, Andral, Graves, Lasègue et Trousseau que je viens de citer, on peut signaler d'autres auteurs qui se sont occupés de la bronchite fétide.

BÉHIER (cité par Lasègue); Dr MOLLEY, *The Lancet*, 1854.

SKODA (*Zeitschrift der Gesellsch. der Aerzte zu Wien*, 1853).

HEIM (*Wiener Wochenblatt*, etc., 1855; LAYCOCK (On fetid bronchitis (*Medical Times and Gazette*, 1857).

TRAUBE, Ueber putride bronchitis, 1861; LASÈGUE (*Arch. génér. de méd.*, 1857), ROKITANSKY.

JACCOUD, Note à la traduction de Graves, Paris, 1862.

ROSENSTEIN, Zur putriden Bronchitis (*Berlin. klin. Wochens.*, 1867).

EMPIS, *Cliniques de la Pitié*, 1863.

U. MONNIER, Les infections bronchiques chez le vieillard (*Gaz. médicale de Nantes*, 1894 et 1895), et brochures de Nantes, 1894-1895.

SAINZ, Les infections bronchiques chez le vieillard, thèse de Paris, 1895.

LIANDIER, Essai sur la gangrène pulmonaire dans le cours de quelques affections chroniques du poumon et des bronches, thèse de Paris, 1883.

MOITIER, *Étude sur la bronchite putride, sa terminaison possible par la gangrène pulmonaire.*

DUFLOCQ, Bronchite à coli-commune (*Arch. génér. de médecine* de 1895).

NOICA, Thèse de Paris, 1899.

NOICA, Sur une observation de bronchite fétide à colibacille (*Soc. de biol.*, séance du 24 juin 1899).

Les observations de bronchite chronique fétide sont très nombreuses, mais si on serre la question de plus près, si on

lit avec attention les observations complètes, on voit qu'il y en a peu qui soient des simples bronchites chroniques, je veux dire que le malade en même temps, avec les symptômes généraux de bronchite, présente à un point du poumon droit ou du poumon gauche un foyer dinduration ou d'hépatisation, ou si l'on veut de broncho-pneumonie et que plus tard ce foyer se résout, et le malade guérit complètement, ou le foyer se ramollit et il se forme à la place une caverne.

Je crois que ces formes intermédiaires entre la bronchite chronique et la dilatation des bronches sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le croit, et ce sont elles qu'on a prises souvent pour des gangrènes pulmonaires capables de guérison ou pour des cavernes tuberculeuses[1], et qui sont en réalité des dilatations bronchiques. C'est ici la place d'une phrase de Trousseau : « La persistance de la fétidité, quand rien d'ailleurs ne permet de croire à la gangrène lobulaire du poumon, est donc à elle seule un signe diagnostique important de la dilatation des bronches. »

Mais je préfère, pour être mieux compris, citer deux observations, une de Laycock où le noyau d'induration a fini par se résoudre, et une autre de Molley, où le noyau a été remplacé plus tard par une caverne.

De l'observation de Laycock je pourrais rapprocher mon observation de broncho-pneumonie post-typhique (obs. VI dans ma thèse) et de l'observation de Molley, une observation de M. Toupet, publiée pour la première fois dans ma thèse (obs. III).

« Observation du Dr Laycock d'Édimbourg (*Medical Times*, mai 1857).
« — Olivier S..., 37 ans, tailleur, entré à l'hôpital le 17 février 1857. Ce
« malade, d'un tempérament lymphatique, est assez robuste; la mem-
« brane muqueuse des lèvres et des gencives est pâle, la voix enrouée,
« la respiration d'une fétidité toute particulière. S... est d'une famille
« nombreuse, des huit enfants il est le seul qui ait survécu, les autres
« ont succombé à des maladies indéterminées. Il n'a pas fait d'excès
« dans sa jeunesse. Un petit commerce qu'il avait entrepris ayant réussi,
« il se livra à la boisson et fut atteint, il y a 5 ans, d'un accès de
« *delirium tremens*. Nouvel accès il y a 1 an, lequel ne dura que 8 jours.

1 Exemple : l'observation de Lancereaux (th. de Duma, Paris, 1897).

« Il fait remonter sa maladie à 3 mois. La toux, qui fut le premier « symptôme, qui ne s'accompagnait ni d'expectoration ni de dyspnée, se « déclara après qu'il se fut exposé au froid humide; elle continua ainsi « pendant 2 mois sans qu'il prît aucune précaution. Il y a 6 semaines, « la toux augmenta de violence, il ressentit une vive douleur du côté « gauche et les crachats furent mêlés de sang; les choses continuèrent « ainsi jusqu'au moment de son admission.

« A son entrée on constata les faits suivants : l'expansion thoracique « est peu étendue; luxation de l'extrémité sternale de la clavicule, dé- « pression de la poignée du sternum; proéminence des 3e et 4e côtes ré- « sultant d'une fracture ancienne. A la percussion, *le tiers inférieur « du côté droit est mat*, l'auscultation fait reconnaître une inspiration « rude et une expiration prolongée; du côté gauche, râles sibilants; « enfin expiration prolongée, avec quelques râles crépitants humides « dans la partie supérieure. Toux fréquente, expectoration très abon- « dante (plus d'une pinte en 24 heures), visqueuse, purulente, fétide, « mais moins que l'haleine; quelques stries de sang; à l'examen micro- « scopique on ne constate pas de détritus pulmonaire, mais beaucoup « de globules de pus.

« Le malade se plaint d'une soif très intense, le pouls est à 68 et « plein.

« Le 17, pouls 80; peau chaude et sèche, soif excessive; les signes « stéthoscopiques sont à peu près les mêmes et seulement plus mar- « qués. On prescrit une mixture opiacée.

« Du 18 au 23, il survient peu de phénomènes nouveaux; une vive « douleur qui se déclare vers le tiers supérieur du côté gauche de la « poitrine se dissipe à la suite d'une émission sanguine locale. Le râle « crépitant disparaît du sommet gauche, on n'entend plus de sibi- « lance, quoique la respiration reste dure.

« Les crachats augmentent de quantité (2 pintes en 24 heures). Ils « exhalent une odeur désagréable, mais leur fétidité ressemble moins « exactement à celle de la gangrène.

« Le 25, hémoptysie, qui se dissipe d'elle-même dans le courant de « la journée; le râle crépitant reparaît du côté gauche; la soif est dimi- « nuée. On ordonne une mixture avec le perchlorure de fer.

« *Le 2 mars, crépitation fine dans le mouvement inspiratoire; dans « toutes les portions postérieures de la poitrine, résonance exagérée de la « voix, pas de matité.*

« Le 5, le malade se sent mieux; il a pu rester 3 heures assis sur son « lit; les crachats ne sont pas moins abondants. On administre pour « toute médication 1/30 de grain de strychnine toutes les 8 heures.

« Du 9 mars au 2 avril, jour de la sortie du malade, l'expectoration « diminue graduellement d'abondance; les phénomènes stéthoscopiques « cessent d'être perçus, les crachats reprennent leur coloration et « perdent toute fétidité.

« L'expectoration, à l'époque où elle était fétide, fut examinée par le « professeur Grégory; l'odeur était due à la présence de méthylamine « avec les acides butyrique et acétique.

« Observation du Dr Molley, *The Lancet*, mai 1854. — D. C..., 40 ans, « relieur, vient me consulter le 27 août 1851. Il se plaint de malaise « depuis quelques jours, d'accablement et d'une sensation de fai- « blesse remarquable dans le côté gauche de la poitrine. La face est « altérée, pâle, le teint est jaunâtre; il n'y a pas de toux. Pendant long- « temps le malade a eu des habitudes d'intempérance, mais depuis « 2 ans il y a complètement renoncé.

« Le 31, il n'y a pas d'amélioration; la percussion de la poitrine ne « révèle rien, *mais on constate, à l'aide d'un stéthoscope, un craquement qui « offre beaucoup d'analogie avec le frottement pleural, et qui occupe le tiers « moyen du poumon gauche en avant*; l'inspiration prolongée se divise en « 2 ou 3 temps qui correspondent chacun à un effort de volonté distinct « ou plutôt à une contraction musculaire différente, du reste pas de « douleur à l'inspiration, pas plus qu'à la pression. Traitement : vésica- « toire; opium, 3 pilules par jour de un 1/2 centigramme chacuue.

« Le 4 septembre, l'état est peu satisfaisant : si le malade paraît de « temps en temps retirer quelque bénéfice du traitement qu'il suit, « quelques heures suffisent à le faire retomber comme précédemment. « La respiration est cependant peu gênée, et l'effort musculaire peut « encore être considérable et prolongé, puisque le malade a pu faire à « pied le trajet d'aller et retour au jardin de zoologie de Regent's Park, « qui est à une grande distance de sa demeure.

« Le 6, sensation de faiblesse plutôt que de douleur dans la poitrine; « un peu de toux. Un vésicatoire est appliqué sur le côté; un autre est « appliqué le lendemain à la région dorsale.

« Le 8, la nuit a été bonne, pas de douleur ni de gêne de la respira- « tion; toux; l'expectoration qui, le 6, avait déjà commeucé à se pro- « duire, a pris une couleur foncée, noirâtre; elle est semi-purulente et « très fétide; pouls à 102, non déprimé. Toniques, gentiane, vin et « bouillon.

« Le 10, l'expectoration est 6 fois plus abondante; elle est plus fran- « chement purulente et exhale une odeur gangreneuse caractéristique. « Tout en causant avec le malade, je fis une curieuse remarque. Une « odeur désagréable, analogue à celle d'un gaz fétide, échappée sans nul « doute de la cavité respiratoire, se répandit tout d'un coup dans la « chambre : le malade se prit alors à tousser et à évacuer, disant que « son attaque le prenait, qu'il avait dans la bouche un goût de poisson, « et qu'il en avait ainsi pour un quart d'heure. Trois fois ce fait se « reproduisit dans la journée.

« Le 12, l'expectoration, tout en augmentant beaucoup, a conservé « les mêmes caractères; les accès de toux sont devenus bien plus fré- « quents. Malgré cela pas de douleurs thoraciques. Bruit de gargouille-

« ment entendu à distance quand le malade parle; pouls à 102. Le som-
« meil est assez bon; les aliments sont tolérés. Opium; infusion de
« gentiane.

« Le 14, on continue à noter la toux et l'abondance extrême des cra-
« chats, qui sont noirs, purulents, d'une odeur très forte et mélangés
« à un mucus très fluide. Le malade se dit débarrassé du goût fétide
« dont il se plaignait; il demande des aliments solides et les prendrait
« avec plaisir. Pouls à 98, plus fort que la veille. Léger bruit de craque-
« ment en avant et en arrière de la poitrine; le dédoublement de l'in-
« spiration ne persiste plus.

« Le 15, l'expectoration a quelque peu diminué; elle a aussi perdu
« ses caractères : au milieu d'un liquide noirâtre, flottent des masses
« globuleuses, puriformes, blanches, jaunes ou grisâtres, intimement
« mélangées au sang et faciles à enlever. Le nombre et la nature des
« crises, la fétidité des crachats n'ont pas varié.

« Le lendemain, de grosses masses purulentes, blanchâtres, nagent
« encore dans les crachats, qui présentent une coloration moins foncée,
« et dégagent une odeur moins vive; des accès de toux ont lieu toutes
« les deux heures.

« Le 19, diminution de la toux et de l'expectoration; crachats arron-
« dis, puriformes, mêlés à un liquide filant.

« Le 20, rechute; le malade souffre plus que jamais du côté gauche
« de la poitrine; la douleur s'étend même au côté droit, la toux et
« l'expectoration ont augmenté.

« Il est survenu une bronchite aiguë développée sous l'influence du
« froid ou de la constitution médicale régnante (grippe). Pouls à 100,
« plein, développé; râles fins, surtout dans l'expiration. Vésicatoire sur
« le côté gauche.

« Le 21 il s'est fait une amélioration notable; la toux est facile; la
« douleur thoracique a cessé. Expectoration formée de mucus bron-
« chique et d'un peu de matière pultacée.

« Le 22, une toux violente trouble le sommeil du malade. Depuis ce
« jour jusqu'au 30, les crachats sont composés d'un liquide gris sale,
« contenant des débris de matière puriforme; l'abondance de l'expecto-
« ration est très grande. Le pouls est vif, fréquent, l'appétit bon, l'urine
« abondante et très acide.

« Dans la première quinzaine d'octobre, l'expectoration devient plus
« purulente, plus uniforme et contient moins de mucus bronchique. Les
« accès de toux sont beaucoup plus rares. Le tiers moyen du poumon
« gauche en arrière et au-dessus de l'angle inférieur de l'omoplate est
« plus perméable à l'air; *près de l'angle des côtés, existe une petite cavité*
« *dans laquelle l'air s'introduit en produisant un souffle caverneux.*

« Le 15 octobre, une imprudence du malade ramène l'abondance et
« la fétidité des crachats, ainsi que les douleurs thoraciques. Grâce au
« traitement employé, ces symptômes s'apaisent dans les jours qui

« suivent. Les crachats diminuent peu à peu, prennent les caractères de « ceux qui accompagnent la bronchite chronique. Au commencement de « novembre, il s'y mêle quelques stries de sang ; mais le sang n'est pas « fondu avec les crachats et vient ou des amygdales ou du pharynx, ou « plutôt de la surface sécrétante du poumon.

« Le 21 novembre, une véritable hémoptysie a lieu ; puis tout se « calme, l'expectoration redevient purulente, puis muqueuse ; de temps « à autre cependant elle contient encore quelques filets sanguins.

« Le 2 décembre, le malade va habiter Halloway, dans le but de « changer d'air. A partir de ce moment son rétablissement se fait « d'une manière rapide, au point de lui permettre de reprendre son « travail. »

C. *Au cours de la dilatation des bronches*, tous les auteurs qui se sont occupés de cette maladie attirent l'attention sur les accès de fétidité de l'haleine et de l'expectoration que les malades présentent de temps en temps, en général ce sont les symptômes de la gangrène curable de Lasègue, et alors à l'autopsie on trouve un exsudat intra-bronchique qui exhale une odeur analogue à celle de l'haleine et de l'expectoration, mais sans aucune altération gangreneuse de la paroi bronchique ; quelquefois les malades qui présentent la dilatation bronchique après avoir eu plusieurs fois des accès de fétidité passagère, présentent cliniquement les mêmes symptômes de fétidité, mais plus forts, avec un état général très mauvais qui finit toujours par les emporter, et alors à l'autopsie on trouve de vrais foyers de gangrène dont le point de départ est la destruction gangreneuse de l'ectasie bronchique, puis qui de là s'étendent plus loin aux dépens du tissu pulmonaire avoisinant et arrivent à former des foyers de gangrène assez volumineux.

Cette dernière gangrène a été décrite pour la première fois par Briquet. Nous insisterons plus tard, mais, je répète : toute dilatation bronchique n'implique pas qu'elle doit présenter, ni cliniquement, ni à l'autopsie, des lésions de la gangrène de Briquet.

La gangrène curable, au cours de la dilatation des bronches, a été décrite pour la première fois par Laënnec, et nous avons vu au début de ce travail comment le célèbre médecin la comprenait.

Je résume ici l'observation IV de bronchectasie de Laënnec (*Traité de l'auscultation médiate*) :

Il s'agit d'un cocher âgé de 41 ans, qui toussait depuis son enfance, mais depuis 6 mois cet état s'était aggravé; la toux était devenue tout à coup très fréquente; une expectoration abondante de crachats jaunes, opaques, épais et très fétides, s'y était jointe.

Il meurt, 1 mois après son entrée à l'hôpital, et à l'autopsie on trouve des lésions de dilatation des bronches dans les deux poumons, mais particulièrement dans le poumon gauche.

En l'incisant (le poumon gauche) on remarqua d'abord un grand nombre de cavités ovoïdes, tapissées par la membrane muqueuse des bronches dont la surface boursouflée, mais cependant lisse, avait une couleur rouge livide très foncée, et plus de mollesse que dans l'état naturel.

Ces cavités, vides pour la plupart, ou contenant seulement une petite quantité d'un liquide bourbeux, sale, d'un rouge jaunâtre et noirâtre et qui ressemblait à du pus de mauvaise qualité et mêlé de sang, exhalaient une odeur fétide et à peu près gangreneuse. Elles étaient d'une capacité fort différente, suivant qu'on les examinait vers le sommet ou vers la base de l'organe.

Et à la fin de l'observation, Laënnec dans une note ajoute :

« Cette rapide décomposition de la membrane muqueuse bronchique « après la mort me paraît due à la disposition à la gangrène qui existait « chez ce sujet et se renouvelait de temps en temps avec plus de force, « ainsi qu'on peut en juger par l'odeur des crachats à diverses époques « de la maladie et par l'ouverture du corps. Nous ferons remarquer ici « que ce point du diagnostic, le seul que l'exploration n'a pas pu ré-« soudre complètement pendant la vie, laisse encore quelque chose « d'obscur après une dissection attentive des organes affectés.

« Ce fait est, du reste, du nombre de ceux qui doivent porter les « médecins qui s'occupent d'anatomie pathologique à se tenir en « garde contre les altérations qui se font après la mort; car si quelque « circonstance eût forcé à retarder l'ouverture du corps de 24 heures, « il est évident qu'on eût cru que le malade avait succombé à une gan-« grène universelle de la muqueuse bronchique, et il est même pro-« bable que plusieurs des lobules engorgés du poumon eussent pré-« senté un aspect gangrenoïde.

Depuis Laënnec, le premier auteur qui ait décrit la dilatation des bronches, tous les auteurs ont constaté l'intime relation entre les phénomènes de gangrène curable et la bronchectasie, mais où ils font la confusion, c'est quand ils trouvent des bronchectasies coïncidant avec la gangrène de Briquet.

Le lecteur comprendra mieux cette différence s'il veut lire deux observations que j'ai publiées dans ma thèse (obs. IX et X), et que j'examinerai dans le chapitre d'anatomie pathologique; l'observation X est un cas de dilatation des bronches avec lésions gangreneuses de Briquet, tandis que l'observation IX est un cas de dilatation des bronches avec gangrène de Lasègue.

Je rappelle encore la belle observation de Trousseau de dilatation des bronches avec autopsie[1], dans laquelle on n'a pas trouvé de lésions de vraie gangrène de Briquet, mais seulement des lésions de dilatation bronchique.

D. *Au cours de la tuberculose pulmonaire*, « la fétidité de « l'expectoration et de l'haleine peut s'observer dans le cours « de la phtisie. Ce signe est dû le plus habituellement à la « bronchite fétide, plus rarement au sphacèle superficiel des « parois d'une caverne (Laënnec), plus rarement encore à « une gangrène vraie du parenchyme pulmonaire (Romdhar « et Bansk). Cette dernière complication entraîne la mort à « brève échéance, les deux premières sont ordinairement « passagères et curables[2] ».

Liandier[3] rapporte une série d'observations (les unes personnelles, d'autres déjà publiées par différents auteurs) de tuberculose pulmonaire compliquée ou de gangrène curable, ou de vraie gangrène.

Moi-même j'ai rapporté[4] aussi trois observations de tuberculose pulmonaire compliquée de gangrène curable de Lasègue, dont l'une avec autopsie.

En résumé, au cours de la bronchite aiguë, de la bronchite chronique, de la broncho-pneumonie (qui se termine par résolution ou qui guérit en laissant à sa place une dilatation bronchique), de la dilatation des bronches, et au cours de la

1. Cliniques de Trousseau, t. Ier, art. *Dilatation des bronches.*
2. Charcot-Bouchard, *Traité de médecine.* t. IV, art. *Phtisie pulmonaire.*
3. Essai sur la gangrène pulmonaire dans le cours de quelques affections chroniques du poumon et des bronches (th. de Paris, 1883).
4. Observ. XI, dans ma thèse déjà citée.

Une observation communiquée à la *Soc. médicale des hôpitaux* (séance du 27 janv. 1899).

Sur une observation de tuberculose pulmonaire fétide à colibacilles, en collaboration avec M. Follet (*Soc. de Biologie*, séance du 1er juill. 1899).

tuberculose pulmonaire, on peut observer la gangrène pulmonaire de Lasègue.

Anatomie pathologique. — J'ai eu la chance d'observer 3 malades atteints, l'un, de bronchite chronique compliquée de congestion, un autre de dilatation bronchique et un troisième de tuberculose pulmonaire.

Ces 3 malades présentaient avant de mourir les symptômes de gangrène curable des poumons de Lasègue.

OBSERVATION PREMIÈRE. — *Bronchite chronique, congestion pulmonaire*[1]. — Je reproduirai seulement la note d'autopsie :

Le poumon droit présente des lésions de congestion avec œdème et emphysème; les bronches sont un peu dilatées et leur muqueuse est rouge vascularisée. Tous les morceaux surnagent à la surface de l'eau; les plèvres correspondantes sont saines : il n'y a pas d'adhérences, pas de lésions tuberculeuses.

Le poumon gauche est très adhérent à la paroi thoracique, les adhérences pleurales sont si fortes qu'il faut arracher le poumon en morceaux pour pouvoir l'extraire de la cavité thoracique. L'organe est congestionné et œdémateux dans toute son étendue, mais il est plus consistant à la coupe. Sans présenter des noyaux de broncho-pneumonie ou pneumonie, tous les morceaux surnagent; un point périphérique dans le lobe moyen de la grosseur d'une noix qui est dense, plonge au fond de l'eau, d'un aspect blanchâtre avec une légère excavation au centre et remplie d'une substance blanche caséeuse.

De ce côté aussi les bronches sont dilatées et même paraissent plus dilatées que celles du côté droit et leur muqueuse et rouge, congestionnée.

A l'examen microscopique on constate les mêmes lésions qu'à l'autopsie, c'est-à-dire de la pneumonie catarrhale, de l'emphysème, de la congestion; les bronches présentent des lésions de bronchite subaiguë et les petites bronches sont un peu dilatées et remplies d'un exsudat inflammatoire, formé d'une quantité de leucocytes entre lesquels on aperçoit les cellules de la muqueuse, qui se sont détachées de la paroi et sont tombées au milieu de cet exsudat.

J'ai examiné aussi le point dense; la substance caséeuse qui remplissait l'excavation est une substance nécrosée, dans laquelle on ne distingue aucune organisation. Examinée à

1. Observ. V, thèse Noica.

l'immersion on y voit un nombre très grand de microbes, mais je n'ai pas trouvé de bacilles de Koch ni dans cette substance, ni dans les coupes histologiques de la paroi de l'excavation [1].

La surface interne de l'excavation est formée par une membrane conjonctive, fibreuse et au microscope on voit bien que nous avons affaire avec une bronche dilatée; la paroi bronchique est enflammée, remplie de capillaires dilatés et d'éléments inflammatoires. On ne voit plus de cellules épithéliales, plus de fibres élastiques, mais de distance en distance on aperçoit des faisceaux de fibres musculaires lisses; à la périphérie de la bronche dilatée il y a une zone de broncho-pneumonie pseudo-lobaire d'une épaisseur de 1 centimètre environ; ce tissu, très congestionné, est formé par des alvéoles et des petites bronches très enflammées, remplies complètement d'un exsudat inflammatoire en voie de nécrose.

Obs. II. — *Dilatation des bronches* (obs. IX dans ma thèse) (résum é).

Autopsie. — A l'ouverture du thorax, des adhérences pleurales extrêmement prononcées des deux côtés.

Poumon gauche. — Gros ganglions autour de la grosse bronche gauche, les ganglions sont infiltrés et comme caséifiés.

La muqueuse des grosses bronches, congestionnée, est recouverte d'un liquide sanieux; du côté de la trachée, la muqueuse est aussi très congestionnée et recouverte d'une fausse membrane grisâtre. Emphysème dans les sommets, pas d'autres lésions en ce point. Bronchopneumonie du lobe inférieur; on trouve de petites excavations (remplies d'une substance caséeuse blanche) grosses comme une noisette, d'autres plus petites, grosses comme un noyau de cerise.

Pas de granulations tuberculeuses.

Poumon droit. — Grosse excavation, irrégulière, grosse comme un œuf, les parois formées par une membrane épaisse, fibreuse, excavation ne communiquant pas avec une bronche, remplie d'un détritus sanieux liquide, à la limite du lobe inférieur et du lobe moyen. Dans tout le poumon, surtout en bas, on trouve un semis d'îlots de broncho-pneumonie. Le poumon surnage.

A la base, des lobules caséifiés; en enlevant le contenu de ces lobules il reste une cavernule grosse comme une noisette. Si à ce niveau on fait une section transversale perpendiculaire au poumon, on trouve

1. Dans l'observation j'ai oublié de dire que dans l'expectoration il n'y avait pas de bacilles de Koch (les préparations que j'ai gardées en font foi).

une série de petits lobules caséifiés. *C'est une broncho-pneumonie qui s'est gangrenée, mais dont l'origine doit être tuberculeuse ?*

J'assistais à cette autopsie, et M. Hirtz, en dictant cette note, a conseillé à l'élève qui l'écrivait de mettre à la fin de la conclusion un point d'interrogation.

Aujourd'hui je reconnais combien mon maître avait raison de douter : les lésions que les poumons présentaient n'étaient pas du tout de la tuberculose; ce qui a fait hésiter M. Hirtz c'était la substance caséeuse; mais j'ai prouvé dans les conclusions d'un travail que j'ai exposé à la Société anatomique qu'on peut trouver de la substance caséeuse en dehors de l'origine tuberculeuse [1].

La note ajoute que c'est une broncho-pneumonie qui s'est gangrenée; mais il n'y avait aucun foyer de gangrène; mais ce qui a fait penser à cette lésion, c'était l'idée préconçue que du moment que la malade présentait de la fétidité, on devait trouver de la gangrène, et puis parce que à la coupe du poumon il s'exhalait une odeur de putréfaction beaucoup plus forte peut-être que s'il y avait eu tout simplement de la putréfaction *post mortem*, et puis parce que la muqueuse des bronches avait un aspect rouge vineux, sale, putréfié, et la substance caséeuse contenue dans les ectasies bronchiques exhalait une odeur très forte; mais je répète que ni à l'autopsie ni à l'examen microscopique je n'ai trouvé de gangrène ni du poumon, ni même de la paroi bronchique.

Je ne veux pas décrire les lésions histologiques de cette dilatation des bronches, parce qu'elles feront l'objet du travail dont les conclusions ont été présentées à la Société anatomique, mais j'emprunte à ce travail un dessin qui servira au lecteur à se faire une idée de ce que présentaient comme lésions histologiques les bronches ectasiées. M. Hirtz a pensé que c'était de la gangrène compliquant les bronches dilatées, tandis qu'en réalité il s'agit seulement de la gangrène curable de Lasègue comme Laënnec l'a décrite (voyez la description anatomo-pathologique donnée par le célèbre médecin au début de ce travail).

1. Séance du 28 juillet 1899 de la *Société anatomique.*

La figure 1 montre une bronche probablement sub-lobulaire, énormément dilatée, visible à l'œil nu comme un petit grain, remplie d'un bouchon d'une substance jaune blanchâtre, nécrosée, caséeuse, par la coloration au bleu de

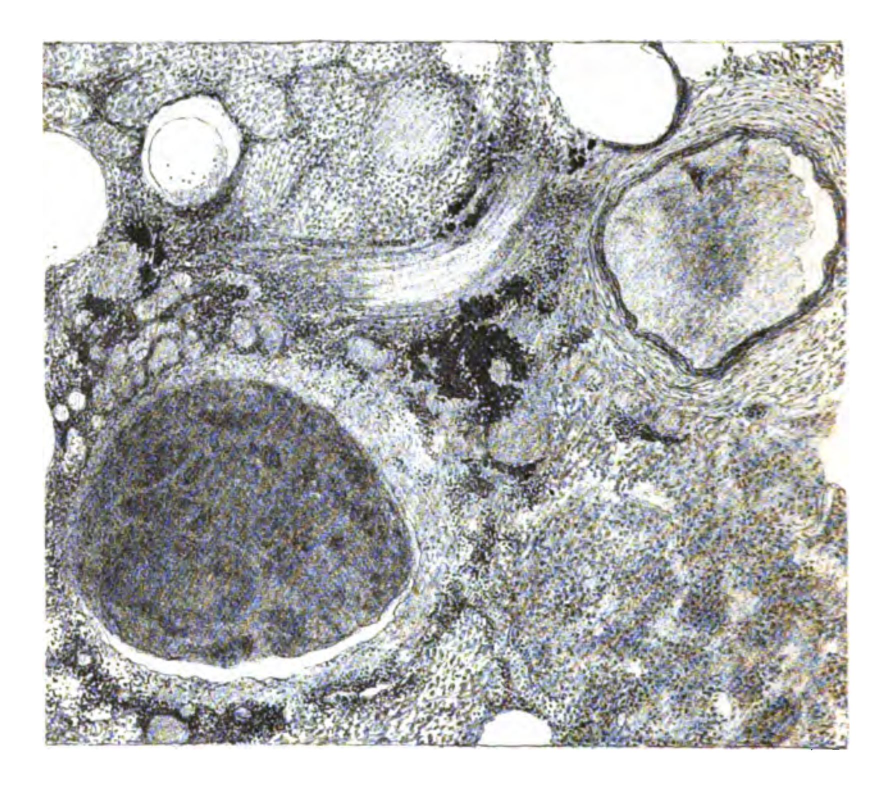


FIG. 1. — Gangrène curable des poumons de Lasègue. (Leitz, Obj. 0, Oc. 4.)

Cette figure représente une bronche dilatée, remplie par un bouchon caséeux; la paroi bronchique est amincie, elle n'a presque plus de muqueuse. Autour d'elle on voit des lésions de péri-bronchite.

En dehors de la bronche il y a des lésions de pneumonie catarrhale, d'emphysème et d'hémorrhagie intra-alvéolaire.

A droite de la bronche, il y a une branche de l'artère pulmonaire.

méthylène elle a l'aspect d'un velours bleu foncé, tandis qu'avec l'hématoxyline-éosine d'un velours violacé (les morceaux étant simplement durcis à l'alcool et coupés sans inclusion), on distingue des parties moins foncées, d'autres très foncées; autour de ce bouchon qui s'est détaché à

moitié on voit la paroi bronchique plutôt amincie; elle n'a plus de muqueuse, mais la tunique musculeuse existe plus ou moins interrompue dans quelques points par des éléments embryonnaires et par des petits capillaires; en dehors de cette zone il y a la tunique fibreuse externe qui présente des lésions inflammatoires aiguës avec des capillaires et des éléments embryonnaires nombreux, cette inflammation se confond avec une péribronchite qui présente les mêmes éléments inflammatoires. La paroi de la bronche qui est en contact avec le bouchon caséeux ne présente plus cette tunique musculaire, et alors la paroi est représentée seulement par la tunique externe enflammée.

En somme il y a dans la paroi de la bronche des lésions inflammatoires et ulcératives.

En dehors de la bronche le poumon présente des lésions d'emphysème, des alvéoles remplis par un épanchement sanguin, de la pneumonie catarrhale, de la pneumonie fibrineuse, de la pneumonie aiguë consistant dans des alvéoles remplis complètement par des leucocytes, et dans différents points. Au milieu d'un foyer de cette pneumonie aiguë, on voit un noyau de nécrose granuleuse correspondant à 2, 3 ou 4 alvéoles; autour de ce noyau caséeux il y a des alvéoles remplis d'éléments embryonnaires et plus loin encore une 3e zone périphérique de pneumonie catarrhale.

Obs. III. — *Broncho-pneumonie tuberculeuse* (obs. XI dans ma thèse).

Résumé de l'autopsie. — Le poumon gauche est difficile à enlever tant les adhérences pleurales sont épaisses et résistantes, surtout dans les environs du sommet. Il pèse 700 grammes.

A la coupe, il présente dans toute son étendue des lésions de tuberculose sous forme de noyaux broncho-pneumoniques gros comme des petits pois et même gros comme une noisette; les lésions sont d'autant plus prononcées qu'on monte vers le sommet, où l'on trouve une excavation du volume d'une noix. A la base, les foyers de broncho-pneumonie sont très rares, mais il y a une congestion intense.

La coupe exhale une odeur fétide.

Le poumon droit pèse 690 grammes; il a été facilement extrait, parce qu'il n'y avait pas d'adhérences pleurales.

A la coupe il présente aussi des lésions de broncho-pneumonie tuberculeuse; les noyaux sont blancs, caséifiés, mais l'infiltration est

moins dense que du côté gauche; on voit tout de même quelques cavernules au sommet.

Dans les deux lobes inférieurs, autour des rares noyaux de broncho-pneumonie, le poumon est congestionné et emphysémateux.

La trachée et les bronches sont congestionnées, rouges, la muqueuse couverte d'un muco-pus.

Les bronches sont un peu dilatées et régulièrement, mais plutôt dans le poumon gauche.

Par conséquent pas de foyers de gangrène à l'autopsie, seulement une odeur fétide qui s'exhale à la coupe; l'examen histologique confirme la même chose, je n'ai trouvé aucun foyer de gangrène, si petit qu'il fût, aucune lésion en dehors de celle qu'on trouve dans un poumon tuberculeux; les bronches des noyaux de broncho-pneumonie sont remplies d'un exsudat caséeux abondant qui les dilate, mais leur paroi certainement enflammée ne présente aucune lésion de gangrène.

En résumé, au cours de la bronchite aiguë, de la bronchite chronique, de la broncho-pneumonie (qui finit par se résoudre complètement, ou qui guérit laissant à sa place une caverne de dilatation bronchique). de la dilatation des bronches et au cours même de la tuberculose pulmonaire on peut voir pendant l'évolution clinique de ces maladies une expectoration et une haleine fétides; mais ces symptômes n'indiquent pas toujours qu'il y ait dans l'appareil respiratoire du malade un foyer de vraie gangrène pulmonaire, ils peuvent tenir seulement à des lésions inflammatoires et ulcératives. Les conclusions de Laënnec persistent donc entières.

II. — GANGRÈNE DES EXTRÉMITÉS DILATÉES DES BRONCHES DE BRIQUET

J'ai eu la chance aussi de rencontrer un cas très net de cette affection, l'observation clinique a été publiée dans ma thèse (obs. X), je reproduis seulement une partie de l'autopsie :

Poumons. — Des deux côtés, en avant, couleur normale des deux poumons, pas d'adhérences à ce niveau, mais à droite, à la région

moyenne du plan antérieur, quelques fausses membranes sur la plèvre viscérale; la main insinuée entre le poumon et la paroi costale se heurte en arrière et à la région moyenne du poumon à une adhérence large du poumon à la paroi; le tissu pulmonaire est mollasse, se déchire à la simple traction et un fragment de la largeur d'une paume de main reste adhérent à la paroi; au sommet pas d'adhérences; au niveau du hile : graisse, adénopathie trachéo-bronchique d'anthracose.

Examen des poumons. — *Poumon droit.* — A la région postérieure et moyenne (dans le lobe moyen), une caverne gangreneuse, de l'étendue d'un œuf de poule, aux parois anfractueuses, noirâtres, putrilagineuses, en voie de désagrégation, exhalant une odeur fétide. Tout autour de cette caverne, le parenchyme est noirâtre, ramolli et induré (un fragment tombe au fond de l'eau); on aperçoit autour du foyer de gangrène deux cavernes de la grosseur d'une noix, remplies d'une substance caséeuse blanche, sans granulations tuberculeuses à la périphérie; plus bas, du côté du lobe inférieur, on aperçoit une autre petite caverne remplie d'une substance caséeuse, blanche. Le sommet et la base présentent seulement de la congestion œdémateuse (des morceaux jetés dans l'eau ne plongent pas). Avec toute l'attention possible, nous n'avons pas trouvé de granulations tuberculeuses, et les sommets nous paraissent absolument dépourvus de toute lésion bacillaire (tuberculeuse.

Poumon gauche. — Il présente des lésions moindres que celles du poumon droit; on trouve seulement de la congestion œdémateuse; il est plus congestionné dans le lobe supérieur.

Larynx. — Pas de lésions de tuberculose, mais toute la muqueuse est recouverte d'une couche de muco-pus jaune bleuâtre, sanieux; elle s'enlève difficilement par le courant d'eau; au-dessous la muqueuse est d'un jaune pâle avec quelques vaisseaux injectés.

La trachée est remplie par le même pus et la muqueuse est plus sale et plus injectée que celle du larynx; plus on descend en bas, plus la muqueuse est malade, toutes les bronches des deux côtés paraissent épaissies et dilatées, mais régulièrement et remplies de ce muco-pus sanieux, fétide; leur muqueuse est très épaissie et vascularisée. Dans le poumon gauche comme aussi dans le poumon droit, on ne trouve aucune granulation tuberculeuse.

A cette description macroscopique je pourrais ajouter encore comme lésions visibles à l'œil nu qu'autour du grand foyer de gangrène il y avait d'autres foyers très nombreux de différentes dimensions, les uns comme un grain de maïs, d'autres comme un pois, d'autres comme un grain de millet et d'autres plus petits encore, que j'ai découverts en regardant au microscope. Le grand foyer comme les moyens pré-

sentent des bords frangés, déchiquetés, tandis que les plus petits sont bien arrondis, pas déchiquetés et au microscope on distingue avec un peu d'attention que ceux-ci représentent une bronche dilatée à paroi gangrenée, tandis que ceux-là plus grands, à bords déchiquetés, représentent certainement des gangrènes qui ont eu leur point de départ dans une dilatation bronchique; mais la gangrène a dépassé et ulcéré la paroi de l'organe, et s'est étendue au tissu alvéolaire; et par conséquent dans une caverne d'un certain volume on ne peut plus distinguer rien qui rappelle une ancienne paroi bronchique.

Ces foyers de gangrène m'ont paru siéger autour du grand foyer, tandis que plus on s'éloignait de ce foyer, plus on apercevait des bronches dilatées depuis les dimensions d'une noix jusqu'à celles d'un grain de millet; les unes étaient vides, avec une paroi fibreuse qui tapissait la paroi, d'autres remplies d'une substance nécrosée, blanche, concrète, grumuleuse, caséeuse.

Examen histologique. — Si nous examinons une bronche qui est vide et dilatée, visible à l'œil nu comme un grain de millet, nous voyons que sa paroi est très épaisse, et si on l'examine avec un faible grossissement on dirait qu'elle est représentée seulement par une élégante dentelle formée de capillaires dilatés, les uns à côté des autres, remplis de sang et séparés par des amas de leucocytes. Cette épaisseur est d'autant plus grande qu'autour de la bronche il y a un cercle d'éléments embryonnaires et de capillaires dilatés (péribronchite) qui fait corps avec la bronche; cette zone embryonnaire extra-bronchique se perd de plus en plus par le fait de la raréfaction de ces éléments, et plus loin on ne voit plus que de la pneumonie catarrhale. Avec un grossissement plus fort on distingue dans quatre points cardinaux de la paroi bronchique un faisceau de fibres musculaires dont les noyaux sont colorés; mais il n'y a plus de fibres élastiques, plus de cellules épithéliales (voir la figure 2).

En somme, jusqu'ici nous ne voyons que des lésions inflammatoires et ulcératives, mais pas de gangrène.

Prenons maintenant une bronche dont la paroi est gan-

grenée, déjà à l'œil nu on voit qu'elle est dilatée, de la grosseur d'un grain de millet, remplie d'un détritus sale, et la paroi n'a pas pris la couleur (avec l'hématoxyline-éosine), ou elle est légèrement colorée en un rouge brique sombre



Fig. 2. — Gangrène compliquar la dilatation des bronches de Briquet. (Reich, Obj. 4 *b*. Leitz, Oc. 4.)

Cette figure représente une bronche dilatée et vide (son exsudat a été éliminé par l'expectoration). Sa paroi est très épaissie à cause de la présence de nombreux éléments embryonnaires et de capillaires dilatés et remplis de sang. Elle est d'autant plus épaisse qu'elle se confond avec une zone de péri-bronchite intense qui se perd elle-même dans des lésions de pneumonie catarrhale périphérique.

diffus, tandis qu'en dehors de cette zone on voit le poumon qui est enflammé, mais dont les éléments sont bien colorés par l'hématoxyline.

Au microscope on constate la même chose, un détritus de substance nécrosée dans laquelle tout est trouble, à côté des plaques de substance caséeuse colorées en violet rose, on distingue les éléments inflammatoires à leur forme

arrondie, mais ils sont granuleux, colorés en rose brique et les noyaux ne se distinguent plus parce qu'ils sont morts, et alors ils n'ont pas pris la couleur de l'hématoxyline.

La paroi bronchique est épaissie, plus épaisse que nor-



Fig. 3. — Foyer de gangrène, probablement de la bronche de la figure 2. (Leitz, Obj. 0, Oc. 4.)

On voit un exsudat intra-bronchique nécrosé, une paroi bronchique très épaisse, mal colorée à cause de la mortification des éléments, et tout à fait à la périphérie une zone de pneumonie catarrhale dans laquelle les noyaux des éléments sont bien colorés.

En bas, on aperçoit un prolongement de cette gangrène qui s'est étendue dans le tissu alvéolaire environnant.

malement et nécrosée, parce qu'elle comprend aussi le tissu péri-bronchique enflammé avant et actuellement nécrosé; on distingue tout de même les fibres conjonctives dissociées par un grand nombre de leucocytes; mais tous ces éléments sont morts. En dehors de la bronche, on voit quelques capillaires très dilatés, et une zone de pneumonie catarrhale

avec des éléments bien colorés, sauf dans les parties contiguës à la paroi bronchique où on voit quelques éléments en état de nécrose, ce qui fait par conséquent que la nécrose de la paroi bronchique ne s'arrête pas brusquement en dehors et se perd légèrement dans la pneumonie périphérique (voir la figure 3). En bas de la bronche, on aperçoit un prolongement de la gangrène qui, détruisant la paroi bronchique, s'étend aux dépens du tissu pulmonaire environnant.

Si l'on veut bien opposer cette figure 3 à la gangrène de Lasègue, je crois que la différence est indiscutable.

Avec un fort grossissement sur un point de cette paroi bronchique gangrenée on distingue plus nettement encore les lésions que je viens de décrire (voir la figure 4).

En somme on peut dire que la bronche enflammée qui est dessinée dans la figure 2 a été prise brusquement par la gangrène.

Dans les points du poumon où les lésions gangreneuses et ulcéreuses ont détruit la bronche, puis se sont étendues aux dépens du tissu pulmonaire extra-bronchique, l'aspect microscopique est le même, formé par 3 zones : une putrilagineuse, qui, en général, est représentée seulement par des débris accolés aux anfractuosités de l'ulcération gangreneuse; puis une deuxième zone de nécrose, formée par un tissu inflammatoire mortifié qui ne prend pas la couleur, ou la pneumonie gangreneuse de Cornil, et enfin par une troisième zone de pneumonie catarrhale avec les éléments bien colorés.

Je répète encore une fois que ces trois zones ne sont pas séparées par des limites bien distinctes.

« La gangrène du poumon dépendant de la mortification des extrémités dilatées des bronches », a été décrite pour la première fois par Briquet en 1841[1].

Cet auteur a publié deux observations, toutes deux avec autopsie.

Dans la première, il s'agit d'un homme de 64 ans, toussant habituellement et présentant de temps en temps des

1. BRIQUET, *Arch. gén. de méd.*, 3e série, t. II.

poussées de bronchite aiguë se compliquant d'une fétidité de l'haleine et de l'expectoration. Ses accès, qui duraient un mois et plus, étaient séparés par des intervalles de 1 à 2 ans, pendant lesquels le malade jouissait d'une santé relative-

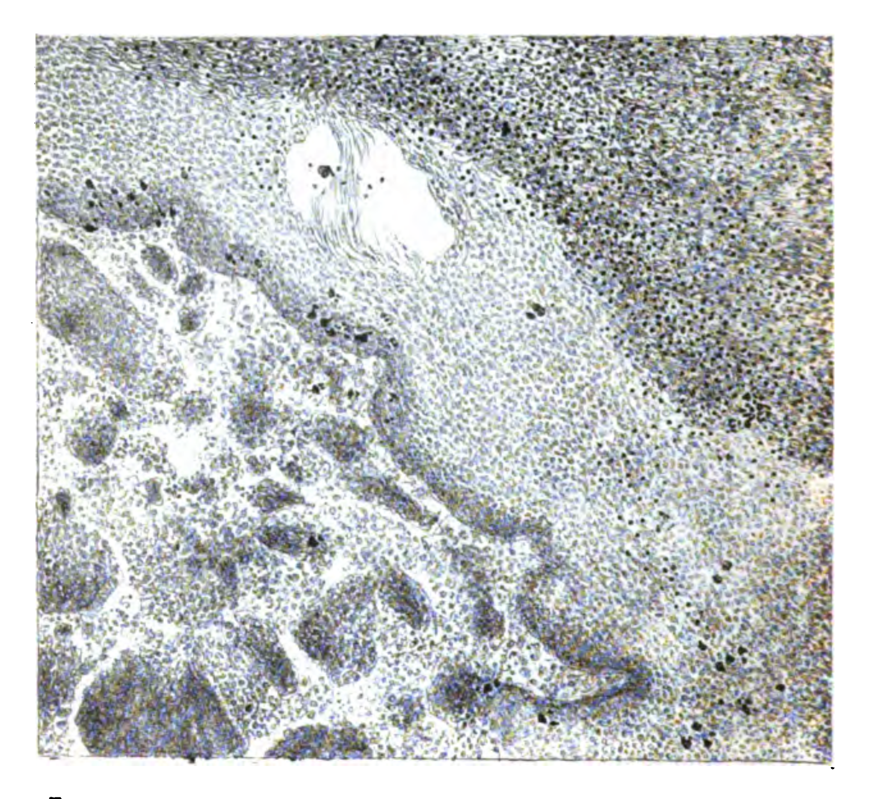


Fig. 4. — Ce dessin représente une partie de la figure 3, à un grossissement plus fort. (Reich, Obj. 4 *b*. Leitz, Oc. 4.) On y distingue très nettement les trois zones de la gangrène, d'après Cornil et Ranvier :

1° La zone d'exsudat gangreneux ;
2° La zone de pneumonie gangreneuse ;
3° La zone de pneumonie catarrhale.
Ces deux dernières ne sont pas séparées par une limite bien tranchée.

ment bonne, souffrant seulement de la toux et d'une dyspnée légère. Mais au troisième accès l'état général s'est aggravé et le malade est mort. A l'autopsie on a trouvé des lésions de dilatation des bronches compliquées de vraie gangrène.

La seconde observation se rapporte à une femme de

32 ans, dont les antécédents ont passé ignorés, qui succomba à un avortement qui s'est compliqué d'une pneumonie et d'une pleurésie diaphragmatique; il n'y avait ni toux, ni expectoration, ni haleine fétides. A l'autopsie on constata dans la plèvre droite un liquide blanchâtre et dans le poumon des lésions de dilatation bronchique *compliquées de gangrène*.

A la lecture de ces autopsies on voit que Briquet a vu et décrit très bien que la paroi de quelques-unes des bronches ectasiées présentait des lésions de gangrène véritable; la paroi des bronches était putrilagineuse, se réduisant facilement en détritus, et même dans quelques points cette gangrène était irrégulière, anfractueuse, ulcérative, c'est-à-dire qu'elle a détruit la paroi bronchique et a pénétré dans le tissu pulmonaire environnant.

Par conséquent le cas que je viens de décrire est une confirmation des vues de Briquet.

Mais cet auteur s'est trompé en croyant que la lésion qu'il venait de décrire pouvait guérir; les lésions gangreneuses qu'il avait constatées dans ses cas présentaient une gravité et une intensité qui n'avaient rien à faire avec ce qu'a décrit Laënnec en 1826 dans un cas de dilatation des bronches (observation déjà citée), comme lésion tenant plutôt à la sécrétion bronchique qu'à l'existence d'une gangrène.

Le premier malade de Briquet, dont les antécédents sont si bien décrits, a présenté deux fois avant sa dernière entrée à l'hôpital deux accès d'exagération de sa bronchite, accompagnés d'une expectoration et d'une haleine fétides, et dans l'intervalle des accès cette fétidité a disparu, pour réapparaître une troisième et dernière fois.

Eh bien, je crois que les deux accès de fétidité qu'il a présentés au début étaient des symptômes de bronchite fétide ou de gangrène curable des poumons de Lasègue, et la troisième fois cette gangrène a pris une intensité beaucoup plus grande, mortelle, qui est et doit porter le nom de gangrène de Briquet.

1. *Traité d'auscultation médiate*, t. I, p. 250, édit. 1826.

En somme, pour terminer ce mémoire, je dirai qu'au point de vue clinique et anatomo-pathologique il y a une différence très nette entre la gangrène curable de Lasègue et la gangrène de Briquet; mais au point de vue pathogénique, la cause semble être la même : tandis que dans la gangrène de Lasègue l'élément pathogénique est peu virulent, les lésions qu'il produit sont très légères, peuvent se répéter même plusieurs fois sans tuer le malade; dans la gangrène de Briquet le même élément a plus de virulence, et alors, soit qu'il soit entré pour la première fois en jeu comme dans le deuxième cas de Briquet[1], soit qu'il ait déjà manifesté sa présence deux ou trois fois, mais avec légèreté, produisant des lésions curables, sans aucune gravité de pronostic, il entre enfin encore une fois en scène (premier cas de Briquet), mais cette fois-ci avec une virulence extrême et tue le malade, et alors à l'autopsie on trouve la vraie gangrène de la dilatation des bronches ou la gangrène de Briquet.

DITTRICH, *Gangrène du poumon, consécutive à la dilatation chronique des bronches*,, 1850.

TRAUBE, *Ueber putridis bronchitis*, 1861.

CORNIL et RANVIER, Gangrène superficielle compliquant les dilatations des bronches (*Histologie pathologique*, vol. II, p. 75).

LIANDIER, Thèse de Paris, 1883, avec index bibliographique.

LATRUFFE, Thèse de Paris, 1897, avec index bibliographique.

1. Malheureusement nous n'en sommes pas certains, parce que nous manquons de renseignements sur les antécédents du malade; mais je pourrai donner comme exemple mon cas, observation X de ma thèse.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Recherches sur le diagnostic de la diphtérie, par **A. Joos** (*Centralb. f. Bakter.*, XXV, n°s 8 et 9, p. 296 et n° 10, p. 351).

Le sérum préparé suivant la formule de Löffler était jusqu'à présent le milieu le plus fidèle et le plus rapide pour le diagnostic bactériologique de la diphtérie.

Au bout de 6 à 8 heures de séjour à l'étuve à 37°, en raclant la surface du sérum de Löffler on ramène des bacilles qui permettent souvent de faire dès ce moment le diagnostic; au bout de 12 heures les colonies de diphtérie sont apparentes.

On obtient des résultats plus lents, l'examen ne peut se faire qu'au bout de 18 à 20 heures, mais aussi sûrs, avec le sérum gélatinisé ordinaire. Les ensemencements sur plaques de gélose ou d'agar glycériné sont beaucoup moins certains.

L'auteur, est arrivé à préparer un milieu qui est particulièrement favorable au diagnostic bactériologique de la diphtérie. Voici la formule qu'il en donne :

On mélange 300 cm. cubes de sérum à 50 cm. cubes de solution normale de soude et à 150 cm. cubes de bouillon ou d'eau distillée. Ce mélange est versé dans un flacon à fond plat et maintenu au bain-marie entre 50° et 70° pendant 2 à 3 heures. Puis on laisse la température s'élever à 100°, ou mieux on place le flacon 1/2 heure ou 3/4 d'heure dans le stérilisateur de Koch. On y ajoute 500 cm. cubes de bouillon peptonisé et 20 grammes de gélose, qu'on fait fondre aussi rapidement que possible. Après cela on filtre à chaud et on stérilise 1/4 d'heure à 100° ou à 110° à l'autoclave. Enfin on verse dans des récipients de Petri.

La seule précaution à prendre c'est, au début, de ne pas élever trop rapidement la température afin de ne pas coaguler l'albumine du sérum. On n'a pas à craindre cet inconvénient si l'on a soin de laisser d'abord 24 heures à l'étuve à 37° le mélange de sérum, de solution alcaline et de bouillon.

Ce milieu de culture, aussi sûr que le sérum de Löffler, donne plus rapidement un résultat, car souvent les colonies de bacilles de la diphtérie ont déjà commencé à se développer après 4 ou 5 heures de séjour à 37° et ont complètement poussé après 10 ou 12 heures. De plus, sur ce milieu, les staphylocoques cultivent mal et les streptocoques pas du tout; ce qui rend le diagnostic encore plns aisé.

Le sérum de porc est préférable à tout autre, mais le sérum de cheval donne des résultats presque aussi bons et il est bien plus facile de s'en procurer.

H. B.

Contribution à l'étiologie des angines ulcéro-membraneuses, par **H. de Stœcklin** (*Centralbl. f. Bakter.*, XXIV, n° 17, p. 612, 1898).

Dans un cas d'angine ulcéro-membraneuse l'examen bactériologique de la fausse membrane donnait les résultats suivants :

Les frottis de lamelles montraient un très petit nombre de streptocoques en chaînettes courtes, une multitude de spirilles longues et minces, en tire-bouchon, très mobiles, se décolorant complètement par le Gram ; enfin des bacilles plus longs que le bacille diphtérique, renflés au milieu et amincis aux extrémités, en fuseau, présentant des vacuoles et se colorant mal après l'usage de la méthode de Gram.

Les cultures sur sérum donnaient quelques rares colonies de streptocoque et un grand nombre de colonies de bacilles pseudo-diphtériques courts. Les cultures sur gélose et bouillon donnaient surtout des streptocoques, peu de bacilles pseudo-diphtériques. Les longs bacilles fusiformes et les spirilles, trouvés en si grande abondance au simple examen microscopique, n'avaient poussé sur aucun de ces milieux de culture.

Le streptocoque s'est montré sans virulence aucune pour le cobaye.

Pour déterminer la véritable nature du bacille court, l'auteur a fait les expériences suivantes :

Il a d'abord, suivant le procédé de Spronck, inoculé à 2 cobayes 1 cm. cube de bouillon de culture de ce bacille; dans l'un des cas le bouillon était additionné d'une trace de sérum antidiphtérique. Les deux animaux sont restés complètement sains.

Il a, comme le conseillent Roux et Yersin pour réveiller la virulence du bacille diphtérique, inoculé à 2 cobayes des cultures mixtes de streptocoque et de ce bacille; ils n'ont présenté aucune réaction.

Enfin, suivant la méthode de Martin destinée à rendre au bacille diphtérique la propriété de produire des toxines lorsqu'il l'a perdue, ce bacille court a été cultivé dans du bouillon de panse de porc et de viande de veau fermentée. Cette culture a été inoculée à des cobayes au bout de 3 jours sans résultat. Une culture identique datant de 18 jours a été inoculée après filtration à 2 autres cobayes qui sont restés absolument sains; elle était donc dépourvue de toute virulence.

On peut conclure de ces constatations que ce bacille méritait bien le nom de bacille pseudo-diphtérique.

L'auteur pense que l'angine dont il a fait l'étude bactériologique a été causée par les spirilles et les bacilles fusiformes.

Miller a déjà décrit des spirilles semblables dans la bouche, Stoos en a rencontré dans des angines. Bernheim dans des stomatites et des angines ulcéro-membraneuses, a vu des spirilles et des bacilles fusiformes identiques à ceux décrits dans cette observation. Vincent, Lemoine ont fait des constatations analogues dans des angines ulcéreuses.

H. B.

Le Gérant : G. Masson.

11e Année. Novembre 1899. N° 6.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PROTEUS VULGARIS

Par M. **LÉON FELTZ**,
Pharmacien de 1re classe.

Depuis Hauser (1884)[1], aucune étude méthodique n'a été faite du *Proteus vulgaris*, au point de vue général, si ce n'est en 1897, année où parut un travail sur son action chimique, dû au docteur Gaillard[2]; aussi s'accorde-t-on à trouver vagues et confuses les données que nous possédons sur les *Proteus*. Dans une communication récente, MM. Lannelongue et Achard[3] ont fait remarquer, eux aussi, la confusion qui règne dans ce groupe, et dans son *Étude critique*, M. Bodin[4] dit également : « Presque tous les auteurs français et étrangers qui se sont occupés de ce microbe nous laissent dans l'incertitude quant à ses caractères essentiels. » La même incertitude règne au sujet de sa présence et de son rôle dans le tube digestif. Toutes ces considérations nous ont amené à reprendre l'étude du *Proteus vulgaris* et nous avons essayé, par nos recherches, de faciliter son identification. De plus, comme divers auteurs, Macé, Mouginet, etc., lui attribuent un rôle actif dans les empoi-

1. Hauser. *Ueber Faülnissbacterien*, Leipzig, 1885.
2. Gaillard. Contribution à l'étude chimique du groupe *Proteus* (*Thèse* de Paris, 1897).
3. Lannelongue et Achard. *C. R. Acad. des Sc.*, octobre 1896.
4. Bodin. Le *Proteus* (étude critique) (*Thèse* de Paris 1898).

sonnements par les viandes putréfiées, il nous a paru intéressant d'élucider les points suivants :

1° Le *Proteus* résiste-t-il aux différents agents digestifs qu'il rencontre jusqu'à son arrivée dans l'intestin?

2° Peut-il vivre dans les éléments divers qu'il y trouve?

3° Est-il aussi fréquent qu'on l'admet généralement, dans les matières fécales chez l'homme sain et le malade?

4° Existe-il dans l'intestin, quel rôle est-il amené à y jouer?

Nous nous proposons plus tard de compléter cette étude et de faire les mêmes recherches avec le *Proteus mirabilis* et le *Proteus Zenkeri*, et de voir si l'on doit réellement classer ce dernier dans le groupe *Proteus*.

I. — EXAMEN MICROSCOPIQUE

Examen du microbe vivant. — Si l'on écrase sur une lame, à l'aide d'une lamelle, une goutte de culture jeune de *Proteus vulgaris* et qu'on examine immédiatement au miscroscope, on constate que ces bacilles sont très mobiles et animés de mouvements de translation.

Pour rendre ces mouvements plus visibles nous employons le procédé suivant.

Dans une goutte de solution aqueuse de fuchsine déposée sur une lame bien propre, on délaie un peu de semence, on recouvre d'une lamelle et on examine aussitôt. On voit alors se mouvoir dans la préparation de nombreux bacilles colorés en rouge; les mouvements se ralentissent petit à petit, puis cessent complètement.

Pour avoir de bons résultats il faut opérer rapidement, car la matière colorante tue assez facilement ce bacille.

Il nous a paru intéressant de rechercher :

1° Si les milieux ont une influence sur la motilité du *Proteus*;

2° Si l'âge joue également un rôle.

Influence des milieux. — La nature du milieu n'a pas une grande influence sur la motilité qui est à peu près la même avec les différents milieux où le bacille pousse bien. Il faut cependant noter que les mouvements sont un peu

plus rapides avec les milieux liquides, et qu'ils sont moins rapides avec des milieux où le *Proteus* pousse mal. En anaérobie les mouvements paraissent également moins vifs.

Pour faire ces recherches, nous avons ensemencé nos différents milieux au même moment et nous les avons ensuite examinés au bout de 48 heures; c'est en effet après ce temps que la motilité nous a paru avoir atteint son maximum. Pour nous rendre compte de la rapidité plus ou moins grande des mouvements, nous avons opéré par comparaison et voici comment : on dépose sur une lame, à une assez grande distance l'une de l'autre, 3 ou 4 gouttes de cultures différentes; on colore légèrement et on les écrase avec de petites lamelles. On porte alors la préparation sous le microscope et en la faisant mouvoir, on peut facilement comparer.

Influence de l'âge. — L'âge joue, d'après ce que nous avons pu constater, un rôle assez important.

Pour le démontrer, nous avons examiné, en procédant comme nous venons de l'indiquer, des cultures datant de 24 heures jusqu'à un mois. Nous avons constaté que plus la culture était âgée, moins les mouvements étaient rapides et cela quel que soit le milieu employé.

Nous avons également observé que c'était vers le deuxième jour que la motilité semblait avoir atteint son maximum.

Examen du microbe fixé. — Avant d'étudier la morphologie du *Proteus* et de voir s'il avait des groupements propres dans les préparations microscopiques, il nous a paru important de rechercher une matière colorante nous montrant le mieux tous ses caractères morphologiques.

Pour cela, nous avons fait, à l'aide d'une même culture datant de 24 heures, de nombreuses préparations. Afin de mieux conserver au bacille sa forme, nous ne l'avons pas fixé par la chaleur, que nous avons remplacée par une solution d'alcool-éther à parties égales.

Ceci fait, nous avons coloré nos préparations avec les différents colorants employés en bactériologie.

D'une façon générale, le *Proteus* se colore assez bien avec tous.

Le violet phéniqué, la thionine phéniquée, le violet de

gentiane fraîchement préparé, donnent de bons résultats.

Nous avons cependant cru devoir essayer plusieurs autres matières colorantes, non employées en bactériologie, afin de rechercher s'il n'y en a pas parmi elles qui conviendraient d'une façon spéciale au *Proteus*.

Nous avons essayé :

1°	Rubine, solution aqueuse saturée. . .	assez bon colorant.
2°	Rubine eau anilinée.	—
3°	Vert acide de Jée.	mauvais colorant.
4°	Rouge supérieur du Congo.	—
5°	Azurine brillante de Bayer.	—
6°	Rouge Casella.	—
7°	Bleu coton.	très bon colorant.

Bleu coton. — Cette matière colorante nous a donné de très bons résultats; avec elle le bacille conserve très bien sa forme, et se teint franchement en bleu. Elle a de plus le grand avantage de colorer beaucoup plus fortement le bacille que la matière organique qui l'accompagne; de cette façon, il se détache nettement.

Mode opératoire. — Après avoir laissé sécher la préparation, on la lave pour la fixer, avec une solution d'éther-alcool à parties égales, puis après évaporation, on soumet la lame pendant 5 minutes à l'action du colorant. On lave ensuite à l'acide lactique, qu'on laisse en contact pendant quelques instants, on passe à l'eau, on sèche, puis on examine au microscope.

On n'obtient de bons résultats que si l'on prépare ce colorant au moment du besoin. Sa formule est simple, il suffit de faire une solution saturée de bleu coton.

Cette couleur *ne tenant pas très longtemps, on ne colorera ainsi que les préparations que l'on veut examiner aussitôt;* pour celles que l'on voudra conserver, il faudra employer de préférence le Ziehl.

Méthode de Gram. — Le *Proteus* prend-il le Gram ?

On n'a pas toujours été d'accord sur cette importante question ; en effet des auteurs ont trouvé des *Proteus* ne prenant pas le Gram (thèse de Bodin).

Le *Proteus* prend toujours le Gram, si l'on opère avec les précautions que nous allons indiquer.

Voici comment nous les avons déterminées.

Avec les quatre échantillons-types dont nous sommes partis, nous avons fait des préparations en nous servant de cultures jeunes. Les quatre *Proteus* prenaient franchement le Gram.

Après quelque temps, quinze jours environ, nouvel examen ; nous avons été tout étonné de voir que le *Proteus* provenant de l'Institut Pasteur ne prenait plus le Gram et que les trois autres ne le prenaient plus que faiblement.

Nous nous sommes alors demandé si l'âge de la culture n'avait pas eu une influence sur cette coloration.

Pour nous en rendre compte, avec nos cultures âgées de 15 jours, nous avons fait immédiatement de nouveaux ensemencements et nous avons examiné les microbes au bout de 24 heures; ils reprenaient de nouveau bien le Gram.

L'âge avait donc joué un rôle important; nous avons recommencé souvent nos expériences et nous avons constaté, d'une façon générale, que chaque fois que le bacille prenait des formes petites de souffrance, soit que la culture fût trop âgée, soit que le milieu ne lui convînt pas, il prenait le Gram beaucoup moins bien.

Pour obtenir de bons résultats, il faut faire toujours le Gram-Weigert, violet-gentiane concentré et eau d'aniline préparée au moment du besoin, ou si l'on veut le faire avec le violet phéniqué, il faut également que ce colorant soit fraîchement préparé. Nous avons en effet constaté qu'avec de vieilles solutions, on obtenait de mauvais résultats qui pouvaient induire en erreur.

Conclusion : Le *Proteus vulgaris* prend toujours le Gram.

Mais il faut, pour cela, opérer sur des cultures jeunes, ensemencées sur des milieux où il pousse bien. Nous insistons beaucoup sur ces précautions, car elles sont importantes si l'on veut arriver à de bons résultats.

Forme et dimensions du bacille. — Le *Proteus* est un des bacilles les plus polymorphes qui existent, il peut prendre

toutes les formes intermédiaires entre la forme cocco-bacillaire et la forme filamenteuse ; on le rencontre même quelquefois spiralé. Nous n'avons pas cru devoir insister sur les dimensions de ce bacille, puisqu'elles varient avec chaque milieu, avec l'âge de la culture et que, dans une même préparation, on trouve presque toujours des bâtonnets de grandeurs différentes. Du reste Hauser a longuement décrit les dimensions du *Proteus* et les différentes formes qu'il peut affecter.

Arrangement. — Dans les préparations microscopiques, le *Proteus* ne prend pas d'arrangement qui lui soit propre.

Nous l'avons cependant rencontré souvent sur les milieux gélose-glucose[1], ayant la forme d'assez longues chaînettes, perdues au milieu de formes longues et moyennes.

En sérum-ascite, où il pousse mal, nous l'avons également vu formant de petites chaînettes composées de 2 à 3 chaînons au plus.

Malheureusement, ces caractères ne sont pas constants et il nous a été impossible de les reproduire à notre gré.

Nous insisterons plus longuement sur l'aspect que prend le *Proteus vulgaris* dans les préparations microscopiques, lorsque nous étudierons les milieux de culture qui lui conviennent.

II. — CULTURE DU *PROTEUS VULGARIS*

Température optima. — Nous avons cherché quelle était la température optima pour le *Proteus vulgaris*.

A cet effet, nous avons ensemencé, en partant d'une même colonie, différents milieux solides et liquides. Nous les avons mis en même temps dans des étuves réglées à des températures différentes.

Nous avons surveillé le développement en comparant ces cultures. Nous avons ainsi déterminé que, pour la gélatine, la température optima est de 22° et que, pour les autres cultures, elle était de 36 à 37°. Nous avons de même constaté que plus la température était basse, moins le développement était

1. Les formules de ces milieux se trouvent plus loin.

rapide, et qu'au-dessus de 40° le développement semblait également se ralentir.

Détermination des milieux de culture. — Maintenant que nous connaissons la morphologie du bacille, son affinité pour les matières colorantes, la température optima qu'il lui faut pour son développement, nous allons chercher à lui déterminer des milieux où il pousse avec tous ses caractères. Mais avant de chercher un milieu, il nous a paru important de déterminer si le *Proteus* préférait un milieu alcalin ou un milieu acide et quelle devait être l'alcalinité ou l'acidité de ce milieu.

A cet effet, nous avons pris 15 fioles d'Erlenmeyer, nous avons mis dans chacune d'elles 30 centimètres cubes de solution de peptone *neutralisée*, à 2 gr. 50 p. 100. Puis nous avons fait une solution d'acide lactique au 1/10 et une solution de carbonate de soude également au 1/10.

Dans les 4 premières fioles nous avons mis 4, 3, 2, 1 gouttes de solution lactique, la cinquième fiole a été laissée neutre, puis dans les dix autres, nous avons ajouté progressivement de 1 à 10 gouttes de solution de carbonate de soude. Tous ces milieux ont été portés ensuite à l'étuve à 37°, pendant 24 heures, et après constatation de leur stérilité, nous les avons ensemencés avec 6 gouttes de solution-semence ainsi préparée : dans 5 centimètres cubes d'eau stérilisée, nous délayons une prise de culture faite avec l'aiguille de platine.

Les fioles ainsi ensemencées sont replacées dans l'étuve à 37°.

Nous les avons examinées au bout de 24 heures.

Les flacons 1, 2, 3 avaient mal poussé, le n° 4 un peu mieux, les n°s 5, 6, 7, 8, etc., avaient bien poussé et le développement allait en augmentant jusqu'au n° 8, puis le résultat restait à peu près le même jusqu'au n° 10; dans les dernières fioles il paraissait un peu moins net.

Cette expérience nous montre que le *Proteus* préfère les milieux alcalins et que l'alcalinité qui lui convient est d'environ 2 à 3 gouttes de solution $NaO.CO^2$ au 1/10 pour 30 centimètres cubes de solution neutre.

Pour faire ces recherches, nous nous sommes servi du compte-gouttes (20 gouttes d'eau distillée = 1 gramme).

Recherche de milieux simples. — Après avoir déterminé l'alcalinité qui convient au *Proteus vulgaris* nous avons, sur les conseils de M. Sabouraud, continué nos recherches ainsi :

Nous avons pris 10 fioles d'Erlenmeyer préalablement stérilisées et nous avons préparé les deux milieux suivants :

1° Milieu *A*.	Eau.	100 gr. »
	Peptone	3 gr. 50

Alcaliniser.

2° Milieu *B*.	Eau.	100 gr. »
	Peptone.	3 gr. 50
	NaCl..	1 gr. »

Alcaliniser.

Puis dans la fiole n° 1, nous mettons 9 c.c. de A + 1 c.c. de B.
— n° 2, — 8 c.c. de A + 2 c.c. de B.
— n° 3, — 7 c.c. de A + 3 c.c. de B.
et ainsi de suite.

Après avoir passé nos flacons ainsi préparés, à l'autoclave, nous les avons mis à l'étuve à 37°, pour nous assurer de leur stérilité. Puis nous les avons ensemencés avec 6 gouttes de la solution-semence préparée comme plus haut.

Les fioles sont ensuite remises à l'étuve à 37° et examinées au bout de 24 heures et de 48 heures. Si on les place alors sur un fond noir, on voit qu'elles ne sont pas uniformément troublées; on note celles où le trouble s'est fait le plus vite et où il est le plus abondant.

Je suppose qu'avec les milieux A et B que nous avons préparés ci-dessus, ce soit la fiole 5 A + 5 B qui s'est troublée le plus rapidement et de la façon la plus intense ; des 10 flacons, c'est donc le n° 5 qui contenait le milieu le plus propre au développement du *Proteus vulgaris*. Dans chaque fiole la proportion de peptone restant la même, le chlorure de sodium a donc seul agi. Or comme le flacon 5 A + 5 B contient 0 gr. 05 de NaCl nous concluerons que si nous avons un milieu salé à faire, c'est 0 gr. 50 de sel sur 100 grammes qu'il faut mettre.

Résultats obtenus. — Nous avons essayé de nombreuses substances et particulièrement des produits chimiques bien définis. Voici les principaux résultats auxquels nous sommes arrivés.

Pour toutes ces recherches nous avons employé les solutions mères suivantes :

Solution *A*.	Eau	100 gr. »
	Peptone.	2 gr. 50

Alcaliniser.

Solution *B*.	Eau	100 gr. »
	Peptone.	2 gr. 50
	S[1].	n gr. »

Alcaliniser.

1° Milieux peptonisés simples, *pousse bien.*
Dose optima, 3 gr. à 3 gr. 50 de peptone p. 100.
2° Milieux glycérinés, *pousse assez bien.*
Dose optima, 0 gr. 50 p. 100.
3° Milieux glucosés, *pousse bien.*
Dose optima, 2 gr. 25 à 2 gr. 50 p. 100.
4° Milieux lactosés, *pousse bien.*
Dose optima, 2 gr. 25 à 2 gr. 50 p. 100.
5° Nitrate de potasse, *pousse assez bien.*
Dose optima, 0 gr. 50 p. 100.
6° Lactate de manganèse, *pousse mal.*
Dose optima, 0 gr. 25.
7° Sulfate de soude, *pousse bien.*
Dose optima, 0 gr. 70 p. 100.
8° Chlorure de sodium, *pousse assez bien.*
Dose optima, 0 gr. 50 p. 100.
9° Phosphate de soude, *pousse assez bien.*
Dose optima, 0 gr. 60 p. 100.
10° Iodure de potassium, *pousse assez bien.*
Dose optima, 0 gr. 50.
11° Phosphate de potasse, *pousse assez bien.*
Dose optima, 0 gr. 50.

1° *Milieux composés.* — A l'aide des substances dont nous venons de déterminer l'action et les doses optima, nous avons fait de nombreux milieux composés. Voici ceux qui nous ont donné les meilleurs résultats :

1. Substance à essayer.

d'une action chimique (production de l'indol en traitant de la matière albuminoïde par de la potasse fondante), soit d'une action microbienne. Certains micro-organismes jouissent, en effet, de la propriété de décomposer la matière protéique pour la réduire, d'une part, en produits fixes qui sont surtout formés par des composés amidés : leucine, tyrosine, etc. ; d'autre part, en produits volatils : ammoniaque, H^2S, acides gras, indol, scatol, etc. Voici comment ces bactéries agissent : Les unes, et elles sont très peu nombreuses, décomposent ainsi directement la matière albuminoïde ; les autres, et c'est le cas presque général, ne l'attaquent complètement que quand elle a préalablement subi, soit l'action hydratante des ferments solubles physiologiques, pepsine, trypsine, soit l'action d'autres microbes qui lui ont déjà fait subir une hydratation, grâce aux ferments solubles qu'ils élaborent. Dans cette fermentation des albuminoïdes il se produit au début quelques gaz : H, CO^2 et des acides gras, acides acétique, lactique, butyrique, avec dégagement d'odeurs souvent putrides. Puis la matière devient fortement alcaline ; il se forme ensuite de l'AzH^3, une petite quantité d'Az et de l'H^2S. Bientôt il ne se produit plus que de l'ammoniaque. Pendant cette décomposition, il s'est également formé de la tyrosine, de la leucine, de l'indol, du scatol, etc. A toute cette série de phénomènes on a donné le nom de putréfaction.

On voit donc que, lorsqu'une bactérie ensemencée sur un milieu albuminoïde produit de l'indol, c'est qu'il y a eu décomposition complète de la matière protéique, avec accompagnement des phénomènes complexes que nous venons de décrire.

La recherche de l'indol a donc une très grande importance, au point de vue de la séparation des microbes en deux groupes, ceux qui donnent l'indol et ceux qui ne le donnent pas. De plus :

1° Elle nous permettra de nous rendre compte du rôle si intéressant que jouent certains micro-organismes dans les phénomènes de la digestion des aliments albuminoïdes. Kühne a dit en effet que l'indol ne se forme dans la fermen-

tation pancréatique qu'autant qu'il y a des bactéries présentes.

2° Elle nous permettra également de déterminer quelles bactéries peuvent produire la putréfaction et dans quelles conditions elles la produisent. En effet, la proportion de l'indol varie avec la température et la durée de la fermentation (Odermatt).

3° Elle nons permettra enfin d'expliquer la présence de l'indican dans les urines, car c'est à la production d'indol par certaines bactéries dans les putréfactions intestinales qu'il faut l'attribuer. En effet, l'indol absorbé par l'organisme est oxydé dans le sang et transformé en indican, qui est éliminé par les reins (Nencki).

Toutes ces considérations nous montrent l'importance qu'il y a pour nous à étudier, comment le *Proteus* produit l'indol, avec quelles matières albuminoïdes et dans quelles conditions. Ces recherches nous permettront :

1° De faciliter son identification en lui déterminant un milieu et les conditions dans lesquelles il donne toujours l'indol.

2° D'expliquer son rôle, lorsque, introduit avec les aliments, il arrive jusqu'à l'intestin.

3° D'expliquer également pourquoi il n'interviendrait dans les putréfactions qu'en deuxième lieu.

Recherche de l'indol. — Pour rechercher l'indol il faut employer les procédés suivants, qui se contrôlent.

Procédé classique : 1° Versez dans 3 ou 4 centimètres cubes de la culture liquide quelques gouttes d'une solution d'azotite de potasse à 0,02 p. 100.

2° Agitez, puis ajoutez un léger excès d'acide sulfurique ; s'il y a de l'indol, le liquide prend une coloration rouge groseille due à la formation d'un produit nitrosé.

Pour rendre la présence de l'indol bien sensible, on additionne le mélange de 1 ou 2 centimètres cubes d'alcool amylique ; ce dissolvant s'empare de l'indol et le met bien en évidence, même quand il y en a très peu.

2e Procédé : 1° Mettre dans un tube à essai 1 centimètre cube environ de HCl *fumant* du commerce ;

2° Chauffer à l'ébullition pour chasser Cl;

3° Laisser un peu refroidir;

4° Ajouter alors environ 4 à 5 centimètres cubes de culture liquide[1]; agiter;

5° Mettre, lorsque la coloration s'est produite, un peu d'alcool amylique, agiter sans émulsionner, laisser reposer; s'il y a de l'indol, il surnage un anneau rouge groseille.

Remarque. Pour faciliter la production de la réaction, il suffit quelquefois de chauffer un peu au 4e temps.

Si en agitant avec l'alcool amylique on l'a émulsionné, la réaction est moins nette, mais en filtrant le mélange, nous avons vu qu'on pouvait la faire réapparaître aussi bien.

3° *Procédé Legal :* Enfin on peut dire que la réaction Legal, également destinée à la recherche des acétones, *est toujours positive* quand il y a de l'indol. Voici ce procédé :

Dans un tube à essai contenant quelques centimètres cubes de culture, on ajoute un peu de solution de nitroprussiate de soude à 5 p. 100, puis quelques gouttes de lessive de soude; on observera alors une coloration rose rouge, et si l'on ajoute de l'acide acétique, la coloration vire au bleu verdâtre.

Nous avons essayé beaucoup d'autres réactions, HCl pur, l'acide sulfurique, etc., mais aucune ne nous a donné d'aussi bons résultats que celles que nous venons de décrire.

Indol douteux. — Dans certaines recherches, la réaction de l'indol est douteuse, surtout quand il y en a très peu. Dans ces cas, nous basant sur ce que l'indol distille très facilement, *en présence de la vapeur d'eau*, nous avons soumis le liquide à la distillation et sur la fraction distillée nous avons fait les réactions de l'indol qui ont toujours été assez nettes quand il y en avait.

Étude du Proteus *au point de vue de l'indol.* — Le *Proteus* produit-il l'indol avec les matières albuminoïdes, n'ayant subi aucune modification chimique?

Il nous a paru intéressant de rechercher si le *Proteus*

1. Employer pour cette recherche le milieu que nous déterminerons plus loin.

vulgaris produisait l'indol avec de la viande simplement stérilisée à 130° pendant un quart d'heure.

A cet effet, nous avons préparé des tubes à essai contenant de l'eau stérilisée; dans chaque tube, nous avons mis environ 10 grammes de viande hachée. Le tout a été ensuite porté à 130° pendant un quart d'heure, puis après refroidissement, mis à l'étuve à 37° pendant 48 heures, pour s'assurer que les milieux étaient bien stériles.

Ceci fait, nous avons ensemencé ces tubes avec une culture de *Proteus* en eau peptonisée donnant nettement l'indol.

Nous avons examiné nos cultures au bout de 48 heures, 3 jours, 4 jours, jusqu'à 15 jours. Le *Proteus* s'était très bien développé, la viande avait pris une odeur désagréable, mais aucune des trois réactions ne nous a indiqué la présence de l'indol.

Nous avons refait la même expérience avec du blanc d'œuf. A cet effet nous avons mis dans des ballons d'Erlenmeyer, contenant environ 50 grammes d'eau stérilisée, quelques cubes de blanc d'œuf. Nous avons porté le tout pendant un quart d'heure à 125°, puis, après vérification de la stérilité du milieu, nous l'avons fortement ensemencé avec une culture de *Proteus* donnant de l'indol.

Nous avons examiné ces milieux, comme pour la viande, pendant 15 jours; le *Proteus* s'était développé, le blanc d'œuf ne paraissait pas avoir été attaqué et aucune des trois réactions ne nous a donné l'indol.

Nous avons recommencé ces expériences avec plusieurs échantillons de *Proteus vulgaris* et nous avons toujours eu le même résultat.

CONCLUSION. — On voit donc que, d'une façon générale, le *Proteus vulgaris* ne donne pas l'indol avec les matières albuminoïdes n'ayant subi aucune action chimique.

Il n'en est pas de même, comme nous allons le voir, pour les matières albuminoïdes ayant déjà été hydratées.

Action du Proteus *sur les différentes peptones.* — Une des premières modifications de la matière albuminoïde soumise à l'action d'un ferment physiologique, pepsine, trypsine, ou d'un ferment végétal analogue, papaïne, en présence d'un

millième d'acide, est son dédoublement en syntonines, propeptones et enfin en peptones.

On voit donc que les peptones sont le résultat d'une décompositon partielle de la matière albuminoïde.

On peut également obtenir des peptones en remplaçant les ferments indiqués plus haut par une action microbienne; nous indiquons ce fait à titre de curiosité. Voici l'expérience que nous trouvons relatée dans l'ouvrage de Wurtz : « Si l'on chauffe à 35° ou 40° 100 grammes de fibrine essorée, 400 grammes d'eau et 30 grammes environ de certains jus de fruit (ananas, citron, orange), on voit la fibrine se dissoudre rapidement et au bout de 24 heures la peptonisation est sensiblement totale, sans que le liquide ait pris d'odeur putride, et pourtant il contient des myriades de bactéries mobiles. Porté à l'ébullition et évaporé après filtration il laisse un résidu fort peu coloré dont il est facile de retirer des peptones pures. Il est probable que, dans ce cas, la transformation s'accomplit sous l'action des ferments peptogènes solubles, sécrétés par les bactéries, comme la levure de bière sécrète l'invertine qui intervertit le saccharose. »

Enfin il est encore possible d'obtenir la peptonification par l'action d'un grand nombre de réactifs chimiques; ces réactifs sont ceux qui produisent généralement les hydratations.

Des expériences préliminaires nous ayant démontré que le *Proteus vulgaris* donnait l'indol d'une façon très intense avec certaines peptones, tandis qu'avec d'autres, au contraire, il ne le donnait jamais, nous avons été amené à chercher quelles étaient les peptones avec lesquelles on obtenait l'indol et dans quelles conditions il fallait se placer pour l'obtenir le mieux. Cette étude a une très grande utilité, car elle nous a permis, comme nous le verrons, d'établir la formule d'un milieu liquide qui, ensemencé avec du *Proteus vulgaris*, donnait toujours l'indol; détermination très importante puisque cette production est pour nous un des caractères saillants du *Proteus*.

Essai des différentes peptones. — Nos expériences ont porté sur les peptones les plus employées. Nous avons essayé :

1° Peptone Collas.
2° — Chassaing.
3° — Defresne.
4° — Chapoteau.
5° — Byla.

A cet effet, nous avons préparé des solutions contenant 3 gr. 50 de peptone p. 100.

Nous avons ensemencé, après contrôle de leur stérilité, 10 tubes à essai de chaque, le même jour, avec une culture de *Proteus* en peptone Collas donnant nettement l'indol.

Nous avons examiné nos cultures et nous avons vu qu'au bout de 3 jours on avait les résultats suivants :

1° Peptone Collas, réaction très nette de l'indol.
2° — Chassaing, réaction nette, moins accusée.
3° — Defresne, réaction assez nette.
4° — Chapoteau, réaction très faible.
5° — Byla, aucune réaction.

Des tubes témoins, non ensemencés, placés dans les mêmes conditions, n'ont donné aucune réaction.

Nous avons repris ces recherches avec différents échantillons de *Proteus vulgaris*; les résultats ont toujours été les mêmes, si ce n'est avec la peptone Chapoteau avec laquelle il nous est arrivé quelquefois de ne trouver aucune réaction.

On voit la grande importance qu'il y a, lorsqu'on veut identifier le *Proteus vulgaris* par la recherche de l'indol, à employer la peptone Collas ou la peptone Chassaing.

Au bout de combien de temps a-t-on l'intensité de la réaction? — Maintenant que nous connaissons un milieu avec lequel on peut obtenir sûrement l'indol, voyons au bout de combien de temps la production atteint son maximum.

A cet effet, nous avons ensemencé 20 tubes à essai contenant une solution simple de peptone Collas à 3 gr. 50 p. 100, avec une culture donnant franchement l'indol.

Nous avons examiné nos cultures au bout de 24 heures, 48 heures, jusqu'à 15 jours. Nous avons constaté que c'est vers le 3e et le 4e jour que la formation de l'indol avait atteint son maximum.

L'analyse nous a montré qu'à ce moment la peptone avait été détruite en grande partie.

Les sels ajoutés aux milieux ont-ils une action sur la production de l'indol? — Nous avons vu que, pour obtenir de belles formes de *Proteus*, il fallait ajouter des sels aux différents milieux employés. Nous avons voulu rechercher si cette addition n'avait pas une influence sur la production de l'indol.

A cet effet, nous avons ensemencé, en même temps, des tubes contenant, d'une part, des solutions simples de peptone, d'autre part, le milieu suivant :

Eau.	100 gr. »
Peptone.	3 gr. 50
NaCl.	0 gr. 50
Azotate de potasse.	0 gr. 50

Nous avons examiné nos cultures au bout de 3 jours et nous avons trouvé :

1° Collas simple, réaction nette.
2° Collas sel, réaction beaucoup moins accusée.
1° Peptone Chassaing simple, réaction assez nette.
2° — — sels, réaction moins nette.

Les tubes témoins n'indiquaient aucune réaction.

Conclusion : Les sels diminuent la production de l'indol.

Influence du glucose. — L'addition du glucose joue un rôle important dans les milieux de cultures. En effet, c'est dans les milieux glucosés que nous avons obtenu les plus belles formes de *Proteus*. Aussi avons-nous recherché si son addition à l'eau peptonisée avait une influence sur la production de l'indol :

A cet effet, nous avons fait les milieux suivants :

Eau.	100 gr. »
Peptone Collas.	3 gr. 50
Glucose.	0 gr. 50, 1 gr., 1 gr. 50, 2 gr.

Nous les avons ensemencés avec une culture donnant nettement l'indol et nous avons vu qu'il s'en formait, mais après un temps plus long, temps qui augmentait avec la quantité de glucose.

Voici l'explication que nous croyons pouvoir donner de ce fait :

Le *Proteus vulgaris* commence par vivre aux dépens de la matière sucrée, et c'est seulement après sa destruction qu'il attaque la peptone. En effet, si l'on fait la recherche du glucose au moment où ces milieux commencent à donner l'indol, on voit que la liqueur de Fehling et le réactif d'Almen n'indiquent plus que des traces de sucre.

Il faut cependant dire que l'indol ainsi obtenu en présence du sucre était beaucoup moins net que dans les tubes témoins.

Influence de la température. — Nous avons également recherché à quelle température il fallait mettre nos milieux, pour obtenir le plus rapidement la formation de l'indol.

Pour cela, nous avons ensemencé 10 tubes le même jour, et nous les avons mis à des températures différentes. Nous avons vu que c'était vers 37° que l'indol se formait le mieux. Plus la température diminue, plus la formation de l'indol est lente, ce qui s'explique facilement, sachant que plus la température diminue, plus le développement du bacille se ralentit.

Influence des acides. — Si l'on recherche l'indol dans les milieux acides, on voit que plus l'acidité augmente, plus la formation de l'indol diminue, ce qui s'explique encore en sachant que le *Proteus vulgaris* se développe de moins en moins bien dans les milieux de plus en plus acides.

Influence de l'oxygène. — L'oxygène a aussi une influence ; en effet, nous avons déterminé que la production de l'indol était beaucoup moins nette dans le vide, c'est-à-dire quand on cultive le *Proteus* en anaérobie, ce qui n'a rien d'étonnant puisqu'il s'y développe mal.

CONCLUSION. — Il faudra donc, pour être sûr d'obtenir la formation de l'indol avec le *Proteus vulgaris*, employer le milieu suivant :

Eau.	100 gr. »
Peptone Collas ou Chassaing..	3 gr. 50

Alcaliniser comme nous l'avons déterminé.

De plus, les tubes ensemencés seront portés à la température de 37° et ils seront examinés le troisième ou quatrième jour.

Pour y rechercher l'indol, on emploiera les 3 réactions que nous avons décrites.

Remarque. — Nous continuons en ce moment la recherche de la production de l'indol avec d'autres peptones et la caséine.

De l'indol comme caractère saillant du Proteus vulgaris. — Pour nous, la production de l'indol est certainement un des caractères saillants du *Proteus vulgaris*.

En effet, les microbes connus jusqu'à maintenant comme donnant cette réaction sont peu nombreux. Voici leur liste :

Proteus vulgaris;
Les différents bacilles du choléra (poules, porcs);
Bacille du charbon symptomatique;
Vibrion septique;
Spirille de Finkler;
Bacille lactique;
Coli-bacille;
Tétanos;
Septicémie du lapin.

On voit que si l'on veut différencier le *Proteus* d'avec ces microbes, ce n'est pas bien difficile.

En effet, rien qu'en faisant des ensemencements en aérobie, nous éliminons déjà le vibrion septique et le tétanos. De plus, en cultivant les microbes restants, sur des milieux lactosés et colorés au tournesol bleu, nous aurons, grâce à la décomposition de la lactose, des taches rouges avec chaque colonie du *bacterium coli* et du bacille lactique; le *Proteus vulgaris*, d'après nos recherches, ne donne aucun changement de coloration. Donc on élimine ainsi encore le *bacterium coli* et le bacille lactique. L'examen microscopique et l'aspect des colonies en gélatine nous fixeront aussitôt sur la présence des bacilles du choléra, de Finkler et du charbon, quoique ces bacilles liquéfient la gélatine comme le *Proteus*. Enfin nous différencions facilement le *Proteus* de la septicémie du lapin, ce dernier ne liquéfiant pas la gélatine. De

plus, l'examen méthodique des colonies, comme le veut Hauser, nous empêchera de confondre le *Proteus* avec d'autres microbes voisins.

Maintenant que nous avons vu comment le *Proteus vulgaris* se comportait avec différentes matières albuminoïdes, voyons ce qui se passe lorsqu'il est introduit avec des aliments dans le tube digestif.

IV. — DU *PROTEUS VULGARIS* DANS LE TUBE DIGESTIF

Presque tous les auteurs, Wurtz, Macé, Mouginet, etc., s'accordent pour dire que le *Proteus vulgaris* est un bacille commun de l'intestin. Louis Bodin dans sa thèse (Paris 1898) nous dit également : « Chez l'homme, c'est un hôte habituel de l'intestin au même titre que le *Bacterium coli.* » Or, si ce bacille existe dans l'intestin, c'est avec les aliments qu'il doit y arriver la plupart du temps; c'est du reste ce qu'ont établi les recherches de Zimmermann, Macé, Mouginet.

Ceci posé, il nous a paru intéressant, avant de rechercher la présence du *Proteus vulgaris* dans la matière fécale, de voir :

1° Comment il résiste aux différents agents digestifs qu'il rencontre, jusqu'à son arrivée à l'intestin;

2° S'il peut vivre dans les éléments divers qu'il y rencontre.

Action de la salive. — La composition de la salive est la suivante :

Eau.	99 gr. 10
Ptyaline.	1 gr. 42
Sulfocyanates.	0 gr. 10
Mucus, épithélium.	2 gr. 13
Matières grasses.	0 gr. 07
Chlorures alcalins, phosphate de soude, sels de chaux et magnésie	2 gr. 19

Beaucoup d'auteurs ont attribué à la salive un pouvoir antiseptique ; elle serait donc une première barrière que rencontreraient les nombreux micro-organismes introduits

avec les aliments. Parmi ces auteurs, il faut citer : Miller, 1884; Netter, 1885 ; Biondi, 1887 ; Flugge, 1887 ; Netter, 1888 ; Sanarelli, 1891, et enfin Mills, 1896.

Il nous a donc paru important de rechercher comment se comportait le *Proteus vulgaris* dans des milieux à base de salive.

Nous avons employé les milieux suivants.

Salive.	10 gr. »	Salive.	15 gr. »
Eau.	100 gr. »	Eau.	100 gr. »
Peptone Chassaing.	2 gr. 50	Peptone Chassaing.	2 gr. 50
Gélose.	2 gr. 50	Gélose.	3 gr. »
Glucose.	1 gr. 50	Glucose.	1 gr. 50

Pour ne pas trop altérer la composition de la salive, nous avons soumis ces milieux 2 fois pendant un demi-heure à la température de 100°.

Nos ensemencements nous ont donné le résultat suivant :

Avec le 1er, au bout de 24 heures, à l'étuve à 37° : développement rapide, nombreuses colonies le long des stries.

A l'examen microscopique, formes petites, grandes, très peu de formes filamenteuses.

Avec le 2e milieu, résultat à peu près semblable.

Remarque. — Nous avons été obligé de soumettre, comme nous l'avons vu, la salive à la température de 100°. On pourrait nous objecter : 1° Qu'à cette haute température il a pu se produire des modifications chimiques; 2° Qu'il peut y avoir dans la salive des micro-organismes empêchant le développement du *Proteus*. Pour répondre à ces objections nous avons fait l'expérience suivante : dans un tube de bouillon mélangé à de la salive dans une assez forte proportion, nous avons ensemencé du *Proteus vulgaris*. Puis, au bout de quelques jours, nous avons fait des plaques de Petri, ensemencées avec cette culture, et nous avons retrouvé des colonies de *Proteus vulgaris* mélangées à d'autres colonies provenant des microbes de la salive.

Le *Proteus* pousse donc bien dans des milieux à base de salive et se développe en présence des autres bactéries qu'elle peut contenir.

Conclusion. — La salive ne gêne nullement le dévelop-

pement du *Proteus vulgaris*, elle ne paraît jouer vis-à-vis de lui *aucun rôle antiseptique*.

SUC GASTRIQUE. — D'après les travaux de M. Ernst Ziemke[1], le suc gastrique détruirait en grande partie les micro-organismes absorbés en quantité énorme avec les aliments et c'est à l'HCl qu'il attribue ce rôle antiseptique.

En 1879, Siebert (à Berne) a, le premier, recherché les quantités de HCl nécessaires pour empêcher le développement des microbes de la putréfaction; les résultats auxquels il est arrivé sont les suivants.

Avec 0 gr. 10 de HCl p. 100 (expériences faites avec de la viande finement hachée), au bout de 24 heures, quelques rares cocci et bâtonnets; après 48 heures, développement abondant; au 3e jour, développement de mauvaises odeurs.

Avec 0 gr. 25 p. 100, au bout du 7e jour, quelques micro-organismes immobiles, au 9e jour développement de moisissures.

Miquel a également déterminé, qu'avec 0 gr. 30 de HCl, on pouvait rendre 100 centimètres cubes de bouillon imputrescibles.

Ziemke conclut en disant que, malgré le pouvoir antiseptique de HCl, la barrière qu'il oppose n'est pas parfaite, et que beaucoup de bactéries sont simplement gênées dans leur développement.

Parmi les nombreux auteurs qui ont étudié l'action antiseptique du suc gastrique, nous citerons encore : Vignal, 1887; Abelous, 1889; Straus et Wurtz, Kurloff et Wagner, 1892; A. Gaultier, 1892; Bouveret, 1893; Straus, 1894 et Mills, 1896. Voici comment s'exprime ce dernier : « Le suc gastrique est énergiquement germicide, cette action est due à l'HCl qu'il contient; elle croît rapidement avec la quantité de cet acide »; puis plus loin : « L'action germicide du suc gastrique augmente avec la présence de la pepsine; le mélange chlorhydropeptique est plus antiseptique que HCl simple. »

Il faut cependant relater que des recherches récentes,

1. *Thèse*, De l'influence de l'acide HCl du suc gastrique sur les phénomènes de la putréfaction dans l'intestin.

faites sur le suc gastrique, montrent que, lorsqu'on fait un tubage après un repas d'essai, le liquide retiré de l'estomac contient des microbes assez nombreux. Aussi il nous a paru important de rechercher si le *Proteus vulgaris* pouvait vivre en milieux chlorhydriques et si la quantité de HCl contenue dans le suc gastrique était suffisante pour empêcher son développement. Pour faire ces recherches nous avons employé les milieux suivants :

Eau. . .	100 gr. »	Eau. . .	100 gr. »	Eau. . .	100 gr. »
Peptone.	3 gr. 50	Peptone.	3 gr. 50	Peptone.	3 gr. 50
Glucose .	1 gr. »	Glucose..	1 gr. »	Glucose .	1 gr. »
HCl. . .	0 gr. 10	HCl.. . .	0 gr. 15	Hcl . . .	0 gr. 20

Nous les avons préparés ainsi : HCl se volatilisant assez facilement, nous n'avons pas voulu le soumettre à l'autoclave, aussi ne l'avons-nous ajouté qu'après avoir rigoureusement stérilisé nos milieux qui avaient été neutralisés. Nous avons fait nos ensemencements après contrôle de la stérilité et nous avons trouvé :

1° Qu'avec 1 gr. 50 de HCl p. 1 000 tout développement était, sinon tout à fait arrêté, du moins très fortement gêné ;

2° Qu'avec 2 grammes p. 1 000, le développement était nul.

Or, si l'on se reporte aux ouvrages de chimie physiologique, on y trouve que la quantité de HCl est de 1 gr. 50 p. 1 000 à 2 gr. 50.

On voit donc que quand le *Proteus* arrive dans un estomac normal, il doit être fortement touché, s'il n'est pas détruit, surtout si l'on admet, comme le font beaucoup d'auteurs, que l'acide HCl dans l'estomac est à l'état naissant et par conséquent beaucoup plus actif.

Remarque. — Comme on n'est pas d'accord sur les quantités de HCl libre et combiné qui se trouvent dans l'estomac, on pourrait nous demander si nous croyons nous être bien mis dans les conditions voulues pour faire nos expériences, en mettant 1 gr. 50 à 2 grammes de HCl p. 1000 dans nos milieux. Pour répondre à cette objection, nous avons fait les expériences suivantes. Nous basant sur ce qu'*il est admis*

sans discussion que l'acidité totale du suc gastrique normal est généralement de 2 grammes à 3 grammes, nous avons cherché si le *Proteus vulgaris* pouvait vivre dans un milieu de cette acidité. Pour cela nous avons composé des milieux avec différentes substances acides, sels, acides minéraux, organiques, etc.; nous avons toujours constaté que, lorsque l'acidité atteignait 2 grammes p. 1000, le *Proteus vulgaris* ne poussait plus.

Ce qui nous confirme encore que dans un suc gastrique normal le *Proteus* ne se développera pas.

Acide lactique. — Comme on peut également rencontrer dans certains cas, au moment de la digestion, de l'acide lactique, il nous a paru intéressant de rechercher si le *Proteus* était sensible à cet acide.

Pour cela, nous avons fait des milieux très faiblement acides, 30 gouttes d'acide lactique p. 1000. Le *Proteus* pousse, mais très faiblement, et affecte des formes de souffrances.

Nous avons à dessein employé des milieux contenant très peu d'acide lactique, car l'estomac en contient également peu. « En effet, les acides de la digestion autres que HCl libre ou faiblement combiné, représentent à peine 8 à 16 p. 100 de l'acidité totale de l'estomac. Cette petite fraction peut être due aux acides lactique, butyrique ou autres. » (Gaultier.)

Conclusion. — Le *Proteus vulgaris* en arrivant dans l'estomac, rencontre un milieu contenant environ 1 gr. 50 à 2 grammes d'HCl p. 1 000. Or l'HCl joue sur cette bactérie un rôle franchement antiseptique et en empêche le développement. De plus, les traces d'acide lactique qui peuvent exister dans le suc gastrique renforcent l'action de HCl.

Donc, dans un estomac normal, le Proteus vulgaris *a beaucoup de chances d'être détruit.*

Nous n'avons pas fait d'étude directe sur des milieux contenant du suc gastrique, car nous avons eu peur de voir nos résultats faussés à cause de la haute température à laquelle il aurait fallu les soumettre pour les stériliser.

Matière fécale. — Après avoir étudié l'action de la salive, de l'acide HCl et de l'acide lactique du suc gastrique sur le *Proteus vulgaris*, il nous faut, pour être complet, recher-

cher comment il se comporte dans les produits qu'il rencontre dans l'intestin; à cet effet, nous avons préparé des milieux avec de la matière fécale. Nous avons employé : 1° des fèces d'hommes sain; 2° des fèces de malade ayant de la diarrhée.

Voici la formule de ces milieux.

1° Matière fécale, homme sain.	10 gr.	»
Eau.	100 gr.	»
Peptone Chassaing.	2 gr.	50
Gélose	2 gr.	»

Ajoutez la matière fécale après avoir neutralisé.

2° Même milieu avec de la matière fécale d'homme malade.

Ajoutez la matière fécale après avoir neutralisé.

Nous les avons ensemencés après stérilisation, et nous avons obtenu au bout de 48 heures les résultats suivants :

Le *Proteus vulgaris* s'est très bien développé, en donnant de belles formes et cela sur nos deux milieux.

On pourrait ici nous faire la même objection que pour la salive, puisque nous avons stérilisé à haute température. Aussi avons-nous ensemencé du *Proteus vulgaris* dans un milieu liquide où nous avions mis une forte proportion de matière fécale[1]. Nous avons fait avec cette culture, datant de 48 heures, des ensemencements sur plaque de Petri et nous avons retrouvé du *Proteus vulgaris*.

Conclusion. — Le *Proteus vulgaris* trouve donc dans les déchets de la digestion un milieu où il se développe bien.

Conclusions générales. — Théoriquement, le *Proteus vulgaris peut exister dans l'intestin*, mais *il doit y être très rare, surtout chez l'homme sain*.

En effet, comme le démontrent nos expériences :

1° Dans son passage dans la bouche, où il est soumis à l'action de la salive, il ne rencontre aucun empêchement à son développement.

2° Dans son passage dans l'estomac, il n'en est pas de même; l'acide HCl, s'il ne le détruit pas toujours, le gênera du moins très fortement dans son développement. Quelquefois même, l'action antiseptique de HCl sera renforcée par la présence de petites quantités d'acide lactique.

1. Matière fécale où nous avions constaté l'absence de *Proteus vulgaris*.

3° Si par hasard la barrière qu'il rencontre dans l'estomac fonctionne mal pour une cause ou une autre, et c'est l'exception, il arrive à l'intestin et là il trouve un milieu alcalin où il se développera bien, comme nous l'avons prouvé.

En résumé :

Comme c'est presque toujours par les aliments que le *Proteus vulgaris* est introduit dans le tube digestif, on le rencontrera rarement dans les matières fécales chez l'homme sain, grâce au rôle antiseptique que joue le suc gastrique.

Les recherches que nous avons faites sur la fréquence de ce bacille dans la matière fécale nous ont en effet démontré qu'il y existait rarement.

De plus, ce qui confirme encore nos résultats, c'est que ni Vignal[1] ni Abelous[2], qui ont étudié d'une façon spéciale les microbes de l'estomac, n'y ont jamais trouvé le *Proteus*.

Rôle du Proteus *dans l'intestin chez l'homme sain.* — Examinons maintenant le cas où le *Proteus* arrive dans l'intestin, soit que HCl du suc gastrique ne l'ait pas complètement détruit, soit qu'il ait pu passer, grâce à une diminution de l'acide HCl normal. Une fois dans l'intestin, il trouve les conditions les plus favorables à son développement : matière nutritive, eau, réaction alcaline, température de 38 degrés. Il y arrive en même temps que des éléments albuminoïdes qui ont déjà subi l'action peptonisante exercée par le suc gastrique et qui se trouvent alors transformés par le ferment pancréatique, la trypsine, en partie en amido-acides, leucine tyrosine, etc. Les matières albuminoïdes ainsi décomposées sont alors attaquées par le *Proteus vulgaris*, qui se joint aux autres micro-organismes de l'intestin qui produisent, comme l'ont démontré Baumann, Salkoswsky et Kühne, de l'indol, du scatol, du phénol, etc., ainsi que des acides gras, de l'oxygène, de l'ammoniaque, de l'hydrogène sulfuré et de l'acide carbonique. Ces corps, d'après Ziemke, sont, pour la plupart, résorbés par l'intestin, et subissent des transforma-

1. VIGNAL. Microbes de la bouche et des matières fécales (*Archives de physiologie*, 1887).

2. ABELOUS. Recherche sur les microbes de l'estomac à l'état normal (*Thèse de Montpellier*, 1889).

tions dans l'organisme, pour être ensuite éliminés sous forme de sulfo-conjugués. La présence de ces acides dans l'urine est, d'après lui, l'indicateur de la putréfaction dans l'intestin.

Ce qui nous permet de définir ainsi le rôle du *Proteus vulgaris* dans l'intestin, c'est l'étude chimique des réactions qu'il produit quand on le cultive dans des milieux albuminoïdes peptonisés.

En effet, si l'on ensemence ce bacille dans des milieux à base de matières *albuminoïdes peptonisées*, c'est-à-dire si on le met dans les mêmes conditions que dans l'intestin, il se produit des scindements moléculaires avec formation de produits souvent infectes. D'abord apparaissent des gaz, H, CO^2, des acides lactique, butyrique, acétique et autres acides supérieurs, que l'on décèle à la distillation de Duclaux (recherche de M. Gaillard). Il se dégage aussi de l'AzH^3 de l'H^2S; puis finalement, il se produit l'indol dans les conditions que nous avons déterminées. Quand toutes ces réactions sont achevées, il ne reste plus dans les milieux que des traces de peptones. On voit donc qu'il est logique d'admettre, comme nous le faisons, que le *Proteus vulgaris* joue dans l'intestin un rôle actif dans les phénomènes de décomposition, d'intensité plus ou moins grande, de la matière albuminoïde des aliments.

Partie expérimentale. — 1° Le *Proteus vulgaris* absorbé avec des aliments détermine-t-il des accidents chez les animaux?

2° Les produits que ce bacille engendre pendant la décomposition des matières albuminoïdes et ceux qu'il sécrète ont-ils une action pathogène lorsqu'ils sont ingérés par des animaux.

Nous venons de voir que théoriquement le *Proteus vulgaris* absorbé par la voie buccale est en grande partie détruit et que s'il parvient à l'intestin, il semble y jouer chez l'homme sain un rôle peu pathogène.

Nous avons voulu contrôler ces résultats en faisant quelques expériences sur des animaux.

A cet effet, nous avons nourri, pendant un mois, 6 cochons

d'Inde, 5 souris et 2 lapins à l'aide de son arrosé avec des cultures de *Proteus vulgaris* en milieux différents (eau peptonisée, bouillon, etc.).

Ces animaux ont été attentivement observés et pesés; aucun d'eux n'est mort et aucun d'eux n'a paru gêné par ce régime. On voit donc, qu'ainsi administré, le *Proteus vulgaris* a semblé être inoffensif pour ces animaux. De plus, comme ils ont absorbé, en même temps que le bacille, les produits qu'il a élaborés et ceux qu'il a engendrés pendant la décomposition de là matière albuminoïde, on peut également conclure *que ces produits* ne sont guère pathogènes pour eux.

Ces expériences ont été faites avec quatre *Proteus vulgaris* d'origines différentes.

Conclusion. — Il est donc permis de se demander s'il faut bien attribuer au *Proteus vulgaris seul* et à ses produits, comme le veulent beaucoup d'auteurs, un rôle actif dans les empoisonnements par des viandes putréfiées, surtout lorsque l'on sait qu'on rencontre dans la putréfaction un nombre très grand de micro-organismes et que les *Proteus* n'y apparaissent qu'en deuxième lieu, comme le dit Macé.

Nous avons enfin terminé notre travail par la recherche du *Proteus vulgaris* dans la matière fécale.

RECHERCHE DU *PROTEUS VULGARIS* DANS LA MATIÈRE FÉCALE

Procédé de recherches. — Pour faire ces recherches, nous nous sommes servi des milieux suivants :

1° Une solution d'eau peptonisée à 3 gr. 50 p. 100, solution faite avec de la peptone Collas alcalinisée;

2° Des plaques de gélatine; voici la formule de la gélatine employée;

Gélatine.	6 gr.
Peptone Collas.	3 gr.
Eau.	100 gr.

Alcaliniser.

3° Des plaques de gélose *lactosée* et colorée au tournesol ; voici la composition de cette gélose :

Gélose.	1 gr.
Peptone Collas.	3 gr.
Lactose.	3 gr.
Eau distillée.	100 gr.

Alcaliniser.

A ce milieu stérilisé et filtré on ajoute goutte à goutte une solution concentrée de tournesol, jusqu'à ce que la gélose soit parfaitement bleue. Ceci fait, on remet les milieux à l'autoclave, mais il ne faut monter que jusqu'à 105°. Quand on retire les tubes, la gélose a légèrement rougi, mais elle redevient bleue en se refroidissant.

Technique. — La matière fécale étant trop riche en micro-organismes pour qu'on pût l'ensemencer directement, nous avons fait les dilutions suivantes. Nous avons délayé dans 10 centimètres cubes d'eau stérilisée une prise de matière fécale faite avec une aiguille de platine. Puis, après avoir longtemps agité, pour bien disséminer les germes dans tout le liquide, nous avons prélevé, à l'aide d'une pipette stérilisée, 1 centimètre cube de cette nouvelle dilution que nous avons mise dans 9 centimètres cubes d'eau stérilisée, et ainsi de suite. Nous avons fait 5 dilutions, et avec la dernière, nous avons ensemencé chaque fois 5 plaques de gélatine et 5 plaques de gélose, les unes avec 2 gouttes, et les autres avec 3 gouttes de la semence ainsi diluée.

Les plaques de gélatine ont été mises à l'étuve à 22° ; quant aux plaques de gélose, nous les avons placées dans l'étuve à 37°.

Toutes ces cultures ont été examinées au bout de 24 heures. Nous avons constaté :

1° Que dans les plaques de gélatine, au bout de ce temps, il n'y avait généralement pas de colonies assez bien développées pour être caractéristiques, aussi sont-elles remises à l'étuve ;

2° Qu'au contraire, dans les plaques de gélose tournesolées, il y avait déjà de nombreuses colonies dont la plupart avaient produit autour d'elles une tache rouge, due à la

production d'acide aux dépens de la lactose; ces dernières sont presque toutes des colonies de *bacterium coli*. Des expériences préliminaires nous ayant démontré que sur un tel milieu, le *Proteus* donne des colonies n'altérant en rien la coloration, nous avons éliminé aussitôt les colonies à taches rouges. L'examen microscopique des micro-organismes qui ont produit les colonies restantes nous permet également d'éliminer toutes celles formées par des coccus. Nous arrivons à limiter ainsi nos recherches à un nombre restreint de microbes. Puis avec chaque colonie (à bacille) restante, nous avons ensemencé nos tubes contenant l'eau peptonisée. Cet ensemencement nous permettra de rechercher l'indol qui pour nous, surtout dans ce cas, est un des caractères saillants du *Proteus vulgaris*. En effet, parmi tous les microbes des matières fécales, en dehors du *bacterium coli* déjà éliminé et du choléra facile à reconnaître, le *Proteus vulgaris* est le seul connu qui donne l'indol.

Les *plaques de gélatine* sont de nouveau examinées au bout de 36 et de 48 heures.

Toutes les colonies sont regardées par transparence au microscope, avec un faible grossissement, pour rechercher s'il n'y en a pas dont l'aspect soit caractéristique.

On examine aussi avec soin les colonies qui commencent à produire la liquéfaction de la gélatine. Chacune de ces dernières est étudiée au point de vue de la pérégrination des petites colonies mobiles autour du godet de liquéfaction (caractère saillant de Hauser). De plus, avec chaque colonie liquéfiante, nous avons fait des ensemencements dans notre milieu peptonisé.

Toutes ces plaques sont encore examinées au bout de 3 jours.

Quant aux ensemencements en eau peptonisée, ils sont examinés au bout de 3 jours d'étuve à 37°.

Avec les colonies caractéristiques et les tubes donnant l'indol, nous avons recherché les autres caractères du *Proteus*.

En opérant ainsi, nous croyons nous être entouré de toutes les précautions nécessaires pour arriver à un bon résultat.

Chez l'homme sain, nos recherches ont porté sur 12 sujets différents, sept hommes et cinq femmes. Dans ces douze cas, nous avons trouvé *une fois seulement* le Proteus *nettement caractérisé.*

Il faut cependant signaler que nous avons rencontré quelquefois, dans ces fèces, des colonies liquéfiant la gélatine et rappelant comme aspect, de loin, la colonie du *Proteus vulgaris.* Ces colonies se présentaient, vues à un faible grossissement et par transparence, sous forme de taches grisâtres desquelles partaient d'assez nombreux filaments disposés dans des plans différents, qu'on arrive à très bien voir en colorant légèrement la colonie, et en la lavant ensuite rapidement avec de l'alcool absolu. Mais jamais ces colonies *n'ont donné d'îlots de bacilles pérégrinants à la surface de la gélatine.* Pour nous rendre compte de ce dernier fait, nous avons pris les empreintes de la colonie et de son pourtour.

De plus, des prélèvements faits sur ces colonies et ensemencés en eau peptonisée *ne nous ont jamais donné la réaction de l'indol.*

Nous n'avions donc pas affaire à du Proteus vulgaris.

Peut-être sont-ce ces colonies qui, examinées rapidement, sans le *contrôle de l'indol,* ni la recherche des colonies pérégrinantes à la surface (caractère de Hauser), ont fait croire au *Proteus* et dire qu'il était fréquent dans la matière fécale.

Conclusion. — Chez l'homme sain, le *Proteus vulgaris existe rarement dans les selles.*

Nous continuons sa recherche chez les malades atteints de diarrhée.

II

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES ARTHRITES A PNEUMOCOQUES

PAR MM.

F. BEZANÇON et V. GRIFFON

Chef de Laboratoire à la Faculté. Préparateur du Laboratoire de bactériologie.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR CORNIL, A LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

L'expérimentation n'a pas donné jusqu'à ce jour, entre les mains des rares auteurs qui ont essayé de reproduire, chez l'animal, des arthrites à pneumocoques, de résultats qui soient comparables aux faits qu'on observe en clinique humaine.

I

Gabbi[1], inoculant sous la peau du lapin une culture de pneumocoques, et traumatisant en même temps une articulation, n'a eu que des résultats négatifs dans les 8 cas qu'il a expérimentés. Il n'a pas été plus heureux en injectant, avant l'inoculation microbienne, de la térébenthine dans l'articulation. D'autre part, sur 4 faits d'inoculation sous-cutanée, suivie le lendemain seulement de traumatisme articulaire, il est cependant parvenu à obtenir un résultat positif, mais un seul.

Profitant de ce qu'il avait à sa disposition une arthrite humaine à pneumocoques, M. Cornil[2] inocule une goutte de

1. Gabbi. Sulle arthrite sperimentale da virus pneumonico (*Sperimentale*, maggio et guigno 1889, p. 489 et 577).

2. Cornil, *in* Macaigne et Chipault. Remarques sur deux cas d'arthrites à pneumocoques (*Rev. de méd.*, 1891, t. XI, septembre, p. 753).

pus dans l'articulation du genou d'un lapin; 4 à 5 jours après, le lapin était mort, et dans son articulation on trouvait un exsudat épais, bien lié, plein de pneumocoques.

Par contre, Vogelius[1] n'a rien produit par l'inoculation directe, dans le genou d'un lapin, d'un demi-centimètre cube de culture en bouillon d'un pneumocoque d'origine articulaire.

De même, dans des expériences portant sur 27 animaux, à qui furent faites des fractures et des luxations, avant l'injection des cultures de pneumocoques, del Vecchio et Parascandolo[2] n'ont jamais observé de lésions au niveau des articulations luxées.

Enfin, Tournier et Courmont[3], injectant non plus sous la peau, mais par la voie veineuse, 1 cent. cube 1/2 de culture en bouillon de pneumocoques retirés d'une arthrite aiguë purulente du genou d'un de leurs malades, puis traumatisant le genou du lapin par petits chocs et luxant partiellement l'articulation, ont déterminé la mort en 16 heures : à l'autopsie, ils ont constaté un épanchement séro-hématique dans la cavité articulaire du genou traumatisé; ce liquide contenait le pneumocoque, mais le microbe se retrouvait dans le sang du cœur, dans la moelle des os, dans tous les organes en un mot : il y avait donc septicémie, et l'on ne peut considérer la lésion obtenue dans le cas actuel comme une arthropathie créée par le pneumocoque.

II

Au cours d'un très grand nombre de tentatives de vaccination du lapin contre l'infection pneumococcique, nous avons pu, dans ces conditions spéciales, obtenir des arthrites spontanées à pneumocoques, et être ainsi mis à même de

1. Ch. Vogelius. Les artropathies dans la pneumonie croupale (*Arch. de méd. expérim. et d'anat. path.*, 1896, mars, p. 188).

2. S. del Vecchio et C. Parascandolo. Recherches expérimentales sur le pouvoir pyogène du bacille typhique, du diplocoque pneumonique et du *bacterium coli commune* dans les os et les articulations (*Riforma medica*, n[os] 29 et 30, p. 340 et 350, 1895).

3. C. Tournier et P. Courmont. Arthrite purulente suraiguë à pneumocoques (*Rev. de méd.*, 1897, 10 septembre, n° 9, p. 685).

préciser le mécanisme pathogénique de l'apparition de ces lésions articulaires.

Nous avons observé des résultats positifs dans deux conditions distinctes :

1° Après avoir inoculé, à un animal sensible au pneumocoque, tel que le lapin, un échantillon microbien de virulence très atténuée;

2° Lorsque, après avoir conféré à des lapins une immunité incomplète contre le pneumocoque, nous leur avons inoculé dans la suite des doses massives de pneumocoques virulents.

1° Dans le premier cas, la technique est des plus simples : on inocule dans le péritoine du lapin un pneumocoque de virulence atténuée par le vieillissement de la culture; l'animal ne succombe pas à la septicémie pneumococcique; après une période réactionnelle de quelques jours, il semble guéri et c'est par hasard que l'on découvre, plus ou moins longtemps après, une détermination articulaire.

(Le pneumocoque dont nous nous sommes servis dans nos expériences ne provenait nullement d'une arthrite humaine. C'est le même que nous entretenons depuis plusieurs années dans notre laboratoire : il provient des crachats d'un malade atteint de pneumonie.)

Observation I. — *Arthrite du genou.*

Lapin 67. Le 22 juin, inoculation intra-péritonéale de 2 centimètres cubes de culture de pneumocoque en sérum de lapin, culture vieille de 12 jours.

L'animal survit, et ne paraît devoir faire aucune lésion importante. C'est seulement 4 mois et demi après, le 13 novembre, que l'on constate une impotence du membre postérieur droit. L'animal devait être malade depuis un certain temps déjà, car son genou droit est gros, globuleux, et la lésion articulaire doit être relativement ancienne.

L'amaigrissement s'accuse les jours suivants; à partir du 23 novembre, le lapin perd chaque jour 50 à 60 grammes de son poids. Il meurt cachectique le 29 novembre.

A l'autopsie, on se trouve en présence d'un amaigrissement et d'une atrophie musculaire considérables. La vessie est distendue par une grande quantité d'urine en rétention. On ne constate aucune lésion

viscérale apparente à l'œil nu, et l'on porte toute l'attention sur le genou droit.

Arthrite du genou droit. — Après dissection de la peau, l'augmentation de volume du genou paraît encore plus marquée que ne permettait de le supposer l'exploration clinique. L'hypertrophie porte surtout sur l'extrémité inférieure du fémur, dont la face latérale interne fait une forte saillie.

Ayant ouvert l'articulation, on constate que cette saillie correspond à une production de tissu pathologique blanc nacré, d'apparence fibro-cartilagineuse, que l'on peut sectionner au bistouri; l'épaisseur de ce tissu nouveau est d'un demi-centimètre; il surmonte la face interne du condyle interne sous la forme d'une pyramide dont la base s'applique sur toute la face latérale du condyle. Au milieu de cette masse pyramidale, on distingue un nodule plus blanc, gros comme un petit pois, rappelant l'aspect des os sésamoïdes, criant sous la section du bistouri.

La surface osseuse, au point où elle n'est plus recouverte par la masse fibreuse néoformée, semble érodée et présente un piqueté hémorrhagique très fin.

Le bord interne de la trochlée fémorale offre une série de trois érosions en coup d'ongle.

Le bord externe de la rotule est le siège d'une injection vasculaire très vive et très délicate.

Les surfaces recouvertes de cartilage articulaire semblent normales. Cependant l'extrémité inférieure du fémur paraît augmentée de volume, indépendamment de la lésion hyperplasique localisée que nous avons décrite au niveau du condyle interne.

Analyse bactériologique. — Le sang prélevé à l'autopsie dans le cœur demeure stérile, même cultivé en sérum de lapin.

Rien ne pousse également dans les tubes ensemencés avec le contenu de la cavité articulaire du genou droit.

2° Dans le deuxième cas, les conditions sont plus complexes, mais le résultat est d'autant plus intéressant qu'il rend compte de phénomènes bien connus des cliniciens.

Les observateurs ont été depuis longtemps frappés de la fréquence relative des déterminations articulaires dans la convalescence des maladies infectieuses, survenant à une période qui est considérée comme étant déjà celle de l'immunité.

Pour se placer expérimentalement dans les mêmes conditions, il faut donc commencer par donner à l'animal une infection passagère, non mortelle. On modifie ainsi son organisme; on le vaccine; mais l'immunité que l'on confère si

aisément est loin d'être complète, elle est susceptible de céder partiellement devant une inoculation massive de pneumocoques très virulents. L'état relativement réfractaire qu'elle a créé fait toutefois qu'alors la septicémie est conjurée et que tout se borne chez l'animal à des lésions locales et, en particulier, à des arthropathies.

La technique est donc la suivante : on inocule d'abord à une série de lapins, soit du pneumocoque vivant, mais insuffisamment virulent pour tuer l'animal, soit du pneumocoque dont la virulence a été volontairement atténuée par le vieillissement de la culture, soit enfin des cultures ou des exsudats contenant le pneumocoque stérilisé par le vieillissement ou la chaleur. Puis, l'immunité relative étant ainsi obtenue, on injecte ultérieurement dans le péritoine des doses de pneumocoques virulents, mortelles pour les animaux témoins.

A. — *Vaccination par inoculation de pneumocoques vivants.*

Obs. II. — *Arthrite du genou droit.*

Lapin Y. Le 12 janvier, inoculation dans la veine de l'oreille de 3 cm. cubes de culture, en bouillon-ascite, de pneumocoque peu virulent.

L'animal survit; il se trouve donc vacciné. Le 28 janvier, il reçoit dans la cavité péritonéale 4 gouttes de pus provenant d'une péritonite pneumococcique expérimentale du cobaye.

Le 29 janvier, l'animal n'est pas mort. On lui prend à l'oreille une goutte de sang, qu'on étale sur deux lamelles et qu'on examine au microscope, après coloration. On voit une augmentation dans le sang du nombre des leucocytes polynucléaires, mais on ne trouve pas de pneumocoques. Le même jour, on fait une inoculation intra-péritonéale de 10 gouttes d'un pus analogue à celui de la veille.

Le 30 janvier, on examine de nouveau le sang, prélevé à la veine de l'oreille : on voit beaucoup de leucocytes, 3 à 4 par champ microscopique (immersion. obj. 1/16); le protoplasma de ces leucocytes est granuleux, et l'on croit y reconnaître quelques pneumocoques, d'ailleurs douteux. Pas de microbes dans l'intervalle des cellules.

Nouvelle inoculation virulente dans le péritoine, de 20 gouttes de pus cette fois.

Le 1er février, l'examen du sang ne révèle pas de pneumocoques, mais les globules blancs sont encore plus nombreux, on en compte

jusqu'à 10 dans le champ du microscope. Ce sont des leucocytes polynucléaires et des lymphocytes.

Le 2 février, on fait dans la cavité péritonéale une inoculation de 20 gouttes de pus de péritonite expérimentale du cobaye; la même dose, injectée dans le péritoine d'un cobaye témoin, le tue en moins de 24 heures.

Le 12 février, inoculation intra-péritonéale de 40 gouttes de pus de péritonite expérimentale de cobaye. On remarque, dans la région sous-ombilicale, un abcès sous-cutané des dimensions d'un petit œuf, indépendamment d'un autre abcès plus profond, de même volume. On incise et on évacue l'abcès superficiel. Le pus, examiné au microscope, renferme des pneumocoques nombreux, mal capsulés, restant colorés après la réaction de Gram; la culture de ce pus demeure négative.

Le 23 février, on trouve l'animal considérablement amaigri. L'état général est mauvais. L'abcès sous-ombilical s'est presque entièrement vidé; il persiste cependant une induration de l'étendue d'un macaron, qui donne issue à un pus épais, légèrement fétide, lorsqu'on exerce une pression sur la paroi abdominale. L'appétit est néanmoins conservé.

Lorsqu'on tente de faire marcher l'animal, il s'effondre sur son train antérieur, que ses pattes de devant ne peuvent plus supporter. On dirait qu'il évite de faire porter le poids du corps sur le train postérieur.

En y regardant de plus près, on voit qu'il présente une arthrite du genou droit.

Les veines des oreilles sont très apparentes et dilatées.

Le 27 février, l'animal se cachectise. On le sacrifie, en ayant soin de recueillir aseptiquement le sang par l'artère carotide, ce qui permettra d'étudier le sérum, spécialement au point de vue de l'agglutination.

Autopsie. — En incisant la paroi abdominale antérieure, on constate que l'abcès est unique, superficiel, glissant sur l'aponévrose qui recouvre la paroi musculo-aponévrotique, faisant corps avec la peau.

L'abdomen ouvert, on ne constate aucun épanchement péritonéal. Ce qui frappe immédiatement, c'est la présence un peu partout de tumeurs caséeuses, du volume d'un pois à un noyau de cerise, rattachées à la paroi ou aux organes par un pédicule absolument organisé, sorte de méso qui a toutes les apparences des replis du péritoine; il y en a sur le gros et le petit intestin, en différents points de la paroi abdominale à sa face profonde, et à la face inférieure du diaphragme. Si on les incise et si l'on presse, il sourd une matière puriforme, caséeuse, blanchâtre.

Le rein et la capsule surrénale paraissent sains.

La rate est de volume ordinaire; sa capsule est épaissie et blanchâtre, et un long tractus caséeux la relie à la paroi abdominale à ce niveau.

Le foie est tacheté de points blancs, caséeux, et présente à la partie

moyenne de sa face antéro-supérieure une large plaque de péri-hépatite.

L'estomac est rempli de son et d'herbages triturés; il a l'aspect absolument normal.

Le thorax ouvert, on trouve les poumons sains, le cœur légèrement dilaté, sans hypertrophie et sans trace d'endocardite ou de péricardite.

Les ganglions claviculaires renferment un pus caséeux; ceux de la région axillaire sont seulement hypertrophiés.

Les membres ayant été dépouillés de la peau qui les recouvrait, le genou droit apparaît tuméfié, remarquablement globuleux. On pratique une incision transversale, passant au-dessous de la rotule. Il s'échappe aussitôt un pus mal lié, formé de fins grumeaux blanchâtres en suspension dans un liquide séreux. Ce pus est recueilli pour l'analyse bactériologique.

On continue l'exploration, et l'on désarticule presque entièrement la jointure, sectionnant les ligaments croisés et laissant seulement, pour conserver unis le tibia et le fémur, l'appareil ligamenteux postérieur.

En pressant au-dessus de la rotule, on fait sourdre dans la cavité articulaire un flot de pus, ce qui indique qu'on vient de vider le cul-de-sac sous-tricipital distendu. On inspecte minutieusement les surfaces articulaires. Toutes paraissent saines, excepté la face cartilagineuse du plateau tibial externe, où l'on note au niveau du bord tout externe, sous le cartilage en croissant, une surface rouge, dépolie, qui donne au doigt une sensation rugueuse, caractéristique de la destruction du revêtement cartilagineux en ce point.

Les tissus périarticulaires sont manifestement épaissis, œdématiés, surtout si l'on compare la région à celle du côté sain.

La synoviale présente, dans la portion externe du cul-de-sac sous-tricipital, quelques petites pétéchies.

Il ne semble pas qu'il y ait d'amyotrophie notable. L'amaigrissement de l'animal tenait à la disparition complète du tissu graisseux.

Le genou gauche est normal; il contient une petite quantité de liquide visqueux, transparent.

Les autres articulations, disséquées l'une après l'autre, sont trouvées absolument saines.

Analyse bactériologique. — La culture du sang recueilli par la carotide ne donne pas de résultat positif. L'animal présentait donc des lésions localisées, sans pneumococcémie.

Le pus contenu dans le genou et le pus caséeux des tumeurs péritonéales sont également demeurés stériles.

Recherche de l'agglutination. — La culture du pneumocoque dans le sérum du lapin Y donne une agglutination macroscopique maxima (cupule couenneuse). L'examen au microscope montre des amas pneumococciques très cohérents. L'intensité du phénomène est telle qu'il est encore apparent dans une dilution de sérum à une goutte par 50 gouttes de bouillon.

Obs. III. — *Arthrite de l'épaule gauche.*

Lapin 36. Le 22 avril, inoculation intra-péritonéale de 22 gouttes de culture en bouillon de pneumocoques très virulents, mais culture vieille de 22 jours.

L'animal survit; il est vacciné. Le 3 mai, il reçoit dans la cavité péritonéale 10 gouttes de culture, en sérum de lapin, de pneumocoques atténués, culture vieille de 48 heures.

Ces deux inoculations successives n'ayant pas entraîné la mort, on peut tenter une inoculation virulente et massive.

Dans cette intention, le 11 mai, on injecte dans le péritoine 5 gouttes de sang d'un lapin mort de septicémie pneumococcique, dose mortelle en moins de 24 heures pour un lapin témoin (lapin 50).

L'animal ne meurt pas; mais, le 17 mai, on constate qu'il présente de l'impotence fonctionnelle du membre antérieur gauche.

Le lendemain, 18 mai, l'impotence s'accentue, et l'épaule gauche apparaît tuméfiée. Cette arthrite pneumococcique, survenue 6 jours après l'injection virulente d'épreuve, est abandonnée à elle-même; elle détermine longtemps de l'impotence fonctionnelle; puis les phénomènes aigus s'atténuent et la lésion passe à l'état chronique.

Pour maintenir l'immunité du lapin, on lui fait à trois reprises, le 18 mai, le 3 juin et le 22 juin, une inoculation de culture de pneumocoques virulents dans la veine de l'oreille, et on le laisse en repos jusqu'au 15 novembre, époque à laquelle, pour trois raisons, on le sacrifie: depuis quelques jours, l'animal plie l'échine, marche péniblement sous le poids d'une volumineuse tumeur que la palpation de l'abdomen révèle, et dont l'autopsie seule révèlera la nature; d'autre part, il sera intéressant de voir en quel état est cette arthrite qui paraît en voie de guérison spontanée; enfin, l'animal n'ayant pas été, depuis longtemps, réinfecté par le pneumocoque, le degré du pouvoir agglutinant de son sérum ne doit pas *a priori* être aussi élevé que lorsqu'il s'agit d'un animal dont la lésion est encore en pleine évolution.

Effectivement, le sérum prélevé par une saignée de la carotide, ensemencé et mis à l'étuve, n'a pas présenté la cupule pseudo-membraneuse de l'agglutination maxima; il est cependant demeuré clair, avec de petits grumeaux en suspension dans le liquide, grumeaux qui n'étaient autres que des amas de pneumocoques. L'examen microscopique montrait, de plus, dans l'intervalle de ces amas, de longues chaînettes et quelques diplocoques. En somme, le degré de l'agglutination s'affaiblissait en même temps que la lésion qui en était le foyer devenait plus ancienne et s'éteignait.

L'autopsie révélait la disposition de la tumeur abdominale perçue pendant la vie de l'animal. Il s'agissait d'une grosse masse arrondie, lisse, à centre caséeux, à contenu stérile; tumeur développée dans le péritoine après l'injection de pneumocoques vivants à virulence atté-

nuée, et présentée ultérieurement par nous, avec d'autres tumeurs de même nature, à la Société anatomique. Elle adhérait intimement, en un point, à une anse de l'intestin grêle, et déterminait à ce niveau, par compression, un léger rétrécissement de la lumière du conduit.

On notait, d'autre part, de l'épaississement scléreux du péritoine au niveau de divers organes abdominaux, du foie, de la rate, du cœcum, du mésentère.

L'articulation scapulo-humérale était très déformée, augmentée de volume, irrégulière. La tête humérale était entourée d'une collerette de productions osseuses nouvelles; on avait l'impression que donnerait une ancienne fracture du col huméral qui se serait vicieusement consolidée, avec un cal exubérant.

L'ensemencement du sang de l'animal, du contenu de l'articulation lésée et du centre de la tumeur abdominale a donné des résultats négatifs.

B. — *Vaccination par inoculation de cultures mortes ou d'exsudats pneumococciques stérilisés.*

Obs. IV. — *Arthrite du genou; corps étranger articulaire. Périarthrite des régions radio-carpiennes.*

Lapin 222. — Le 20 octobre 1898, inoculation sous-cutanée de 9 centimètres cubes de culture de pneumocoques en sérum de lapin, culture morte par vieillissement.

Cette injection suffit à vacciner l'animal, puisque le 2 novembre il reçoit impunément sous la peau une inoculation de 2 centimètres cubes de culture virulente de pneumocoques, en sérum de lapin. Il fait simplement une petite plaque d'œdème, qui laisse plus tard à sa suite un très petit noyau d'induration, du volume d'une noisette.

Le 30 novembre, nouvelle inoculation sous-cutanée de 2 cent.cubes 1/2 de culture, en sérum de lapin, de pneumocoques virulents.

Le 24 décembre, injection sous la peau de quelques gouttes de sang de lapin mort de septicémie pneumococcique.

On répète cette inoculation virulente le 3 janvier et le 12 janvier.

Le 8 mars, on pousse dans la cavité péritonéale 2 centimètres cubes de culture en sérum de lapin de pneumocoques virulents.

Le 20 avril, l'animal commence à maigrir; il traîne la patte postérieure droite.

Les jours suivants, l'amaigrissement s'accentue; le 3 mai, on constate une arthrite du genou droit, lequel est gros, déformé, plus chaud que les autres régions du corps. L'impotence du membre postérieur droit est presque complète.

Le 9 mai, on sacrifie le lapin. On commence par recueillir aseptiquement son sang, en introduisant pendant la vie un trocart dans la carotide, et en recevant directement le sang dans des tubes stérilisés.

L'aspect de ce sang dans les tubes rappelle en tous points celui des pneumoniques : il est très couenneux; la fibrine forme, à la partie supérieure du caillot contenu dans le tube, une calotte d'un blanc jaunâtre tout à fait caractéristique. Ce sang du lapin, ensemencé et mis à l'étuve, s'est montré stérile.

A l'*autopsie*, on constate que l'amaigrissement porte surtout sur le tissu cellulo-adipeux, et respecte relativement les muscles. Les viscères sont normaux à l'œil nu; la rate est petite; la vessie est à demi remplie. Il n'y a pas d'hypertrophie des ganglions inguinaux, ni des ganglions de l'abdomen. Le genou gauche est sain.

Arthrite du genou droit. — L'augmentation de volume de la région articulaire est encore plus manifeste après le dépouillement de la peau qui la recouvrait. Les os sont déformés, surtout le fémur, qui, à son extrémité inférieure, est flanqué, de chaque côté, d'une saillie volumineuse. La rotule a conservé sa forme et ses mouvements. La flexion est possible, mais l'extension est très limitée. Pas d'empâtement périarticulaire; pas de mouvements de latéralité.

A l'incision, on trouve un épaisissement considérable de la capsule. La cavité articulaire est remplie, non pas de pus, mais d'une sérosité visqueuse et sanguinolente.

Le tibia est relativement sain; le fémur est plus saillant qu'à l'état normal au niveau du condyle externe, et, du côté du condyle interne, il est végétant et dénudé, hypertrophié et ulcéré.

Dans la portion de la synoviale qui est en rapport avec le condyle interne, est incrusté un corps étranger qui n'est autre qu'un fragment de production osseuse, détaché du condyle interne et recouvert de cartilage. Il a le volume d'un tout petit haricot; c'est lui qui déterminait, à la face interne de la jointure, cette saillie qui soulevait la peau.

Le cartilage qui revêt l'extrémité inférieure du fémur est, d'autre part, aminci, et, même, à la partie toute supérieure de la trochlée fémorale, il est ulcéré.

Un ganglion du volume d'un gros pois se trouve dans le creux poplité de la jointure malade.

Les muscles de la cuisse ne paraissent pas plus atrophiés d'un côté que de l'autre.

Rien aux autres articulations des membres postérieurs.

Dans chacune des aisselles, on trouve deux ganglions gros chacun comme une noisette, en rapport avec les lésions que nous allons maintenant décrire aux pattes.

Patte gauche. — Tuméfaction pseudo-fluctuante, dépourvue de revêtement pileux, de l'étendue d'une pièce de deux francs, au niveau de la paume de la patte. Une incision, pratiquée profondément, montre qu'immédiatement au-dessous de la peau, et faisant corps avec elle, est un tissu lardacé, épais, tacheté de points hémorrhagiques, au milieu duquel passent les tendons fléchisseurs. Une sérosité sanguinolente

s'écoule à la coupe de ce tissu infiltré; on ne voit pas de pus; on ne découvre pas non plus de lésions osseuses, excepté au niveau de l'articulation du pouce avec son métacarpien, laquelle est fongueuse et en grande partie détruite.

Patte droite. — Mêmes lésions bue du côté gauche; cependant l'infiltration y est moins considérable, et on ne constate nulle part de lésions osseuses.

Les articulations du coude sont normales.

En somme, périarthrite pseudo-phlegmoneuse de la face palmaire des pattes, processus rappelant la périarthrite blennorrhagique.

Obs. V. — *Arthrite aiguë du poignet.*

Lapin 115. — Le 16 avril, inoculation sous la peau de l'aine droite de 5 centimètres cubes de pus de péritonite expérimentale du cobaye, pus stérilisé par un séjour de 24 heures à 55°. (La destruction du pneumocoque a été vérifiée avant l'injection, par l'ensemencement sur gélose et en bouillon.)

L'animal survit et se trouve vacciné.

Le 26 avril, il reçoit dans la cavité péritonéale 125 gouttes d'une culture de pneumocoque en bouillon-ascite, culture dont 50 gouttes tuent, en moins de 15 heures, un lapin témoin.

L'animal survit.

Le 2 mai, on remarque qu'il tient sa patte gauche immobile, et que, de ce côté, le poignet demeure fléchi sur l'avant-bras. Les mouvements de ce poignet gauche ne semblent pas limités, ni douloureux, mais toute la région est globuleuse, empâtée, tuméfiée, tandis qu'au niveau du poignet droit on sent parfaitement l'interligne articulaire et les saillies normales des extrémités osseuses.

Le diagnostic d'arthrite aiguë du poignet gauche s'impose.

Le 4 mai, on sacrifie l'animal.

Autopsie. — Le poignet droit est normal. Les autres articulations, ouvertes successivement, sont trouvées absolument saines.

Arthrite. — Le poignet gauche, dépouillé de la peau qui le recouvre (laquelle présente quelques pétéchies à sa face profonde), apparaît tuméfié, globuleux, doublé de volume comparativement au poignet droit. La tuméfaction continue insensiblement, vers les doigts et vers le coude, avec les parties voisines, ce qui donne à la région un aspect fusiforme. Cette tumeur articulaire est vascularisée, hémorrhagique, avec, à sa surface, des veines distendues courant dans le sens de l'axe du membre. A l'incision, les tissus périarticulaires sont épaissis, lardacés, englobant les tendons extenseurs et fléchisseurs qui sanglent l'articulation. La cavité du poignet est remplie d'un pus caséeux, sec, friable, difficile à écraser et à étaler entre deux lamelles. Débarrassée de ce mastic, la surface cartilagineuse paraît plus jaunâtre, moins humide, moins polie que celle du poignet droit.

Les ganglions de l'aisselle gauche et du coude gauche sont hypertrophiés et criblés à leur surface de points hémorrhagiques. Les ganglions similaires du côté droit ne présentent pas cette altération.

En ouvrant le péritoine, on trouve les anses intestinales recouvertes de pus glaireux, et, par places, de fibrine concrète et visqueuse. Au toucher, le pus est poisseux, d'ailleurs peu abondant, agglutinant le foie au diaphragme et à la paroi abdominale, les lobes du foie entre eux et à l'estomac; entourant la rate, la vessie, etc. Pas de pétéchies. Rate énorme, mais relativement molle à la coupe.

Thorax : plèvre gauche absolument saine; poumon gauche normal.

Pleurésie droite. — A droite, la plèvre est libre d'adhérences dans toute sa région postérieure, qui contient une cuillerée à soupe environ de sérosité à peine louche. La région antérieure et surtout la plèvre médiastine sont le siège d'une pleurésie sèche pseudo-membraneuse. Un exsudat épais accole la région antérieure du poumon droit au thorax; plusieurs fausses membranes font également adhérer la face interne du poumon au médiastin. Écartées, elles offrent l'aspect classique de la langue de chat, et même de la tartine de beurre.

Péricardite. — On rencontre, d'autre part, des exsudats fibrineux à la base du cœur, autour des gros vaisseaux qui en émergent, et surtout en arrière. A ce niveau, les deux feuillets du péricarde se sont accolés; pas d'épanchement. En somme, péricardite aiguë, sèche. Pas d'endocardite.

Examen bactériologique. — Le sang de l'animal, cultivé en bouillon, sur gélose et en sérum de lapin, n'a donné naissance à aucun développement microbien.

Le pus de l'arthrite, examiné sur lamelles, après coloration, a montré des cadavres de pneumocoques. Ensemencé en bouillon et en sérum de lapin, il s'est manifesté stérile. Le pneumocoque, après avoir déterminé l'arthrite, est mort très rapidement.

Le pus péritonéal n'a révélé, au microscope, que des vestiges de pneumocoques phagocytés par les leucocytes; aucun microbe n'est libre en dehors des globules de pus. Les cultures sont demeurées négatives.

La sérosité pleurale apparaît absolument privée de diplocoques, soit par l'examen direct, soit par les cultures. Le microscope n'y décèle que quelques rares leucocytes.

III

En résumé, dans les conditions expérimentales sus-décrites, on observe des arthrites qui présentent les caractères suivants :

Ces lésions sont en général mono-articulaires, frappant

surtout les grandes jointures (genou, épaule); quelquefois aussi la région radio-carpienne.

L'impotence fonctionnelle d'un des membres les fait découvrir.

Elles sont d'ailleurs faciles à diagnostiquer, car elles déterminent une augmentation de volume souvent très considérable de la région articulaire, qui est tuméfiée, déformée, globuleuse, surtout si on la compare à l'articulation homologue.

Elles s'accompagnent souvent d'un certain degré d'amaigrissement et de troubles digestifs, anorexie, diarrhée. Nos animaux ayant tous été sacrifiés. nous ne pouvons dire quel eût été leur sort ultérieur, si l'on avait laissé la lésion évoluer spontanément; nous croyons toutefois que la guérison eût cependant fort bien pu survenir dans quelques cas, car en dehors de l'arthrite, on ne notait pas, en général, de lésions viscérales profondes.

On peut noter éventuellement la coexistence de péricardite et de pleurésie pseudo-membraneuse, de tumeurs péritonéales[1] et d'abcès sous-cutanés.

L'évolution de ces arthrites est en général aiguë ou subaiguë, mais abandonnées à elles-mêmes les lésions peuvent prendre progressivement les caractères des arthrites chroniques.

L'aspect de l'articulation diffère selon le mode d'évolution du processus.

Dans les *arthrites à marche aiguë*, la cavité articulaire contient soit un liquide visqueux et sanguinolent, soit du pus mal lié, grumeleux, souvent concreté et d'aspect caséeux.

La synoviale est injectée, souvent parsemée de petits foyers hémorrhagiques; elle est œdématiée et d'autant plus épaissie que l'examen est pratiqué plus longtemps après le début de la lésion.

Les surfaces articulaires sont, dans ces cas aigus, relati-

1. Bezançon et Griffon. Tumeurs caséeuses développées dans le péritoine des lapins au cours des vaccinations par les pneumocoques vivants (*Bull. de la Soc. Anat.*, janvier 1898).

vement peu modifiées; cependant, on peut trouver, en certains points, de l'injection, de la rougeur, du dépoli, donnant au doigt une sensation rugueuse et indiquant l'érosion et l'ulcération limitée du cartilage.

L'examen histologique permet de définir d'une façon plus précise les lésions de la synoviale et des surfaces articulaires.

La synoviale est très vascularisée; ses cellules sont tuméfiées, arrondies et très augmentées de nombre.

A sa surface, dans un cas, dans le liquide albumineux et hémorrhagique, on voyait, à côté de quelques leucocytes polynucléaires, de très nombreuses cellules volumineuses, arrondies, à protoplasma abondant, fixant bien l'éosine, à noyau vésiculeux, ayant en un mot le caractère des cellules endothéliales ou conjonctives tuméfiées.

L'aspect du cartilage est différent suivant les points où a porté la coupe; sur certains points, l'aspect normal est peu modifié; en d'autres, le cartilage est augmenté d'épaisseur; les cellules cartilagineuses sont l'objet d'un processus irritatif très marqué; les capsules aplaties de la surface, qui normalement ne renferment qu'une cellule, deviennent globuleuses et renferment 4, 5 et même jusqu'à 6 noyaux cellulaires. Les cellules des couches intermédiaires et profondes subissent la même multiplication et l'on voit des boyaux très longs et très épais, remplis de cellules disposées non plus sur une seule file comme à l'état normal, mais groupées de front sur plusieurs épaisseurs.

La substance intermédiaire est tantôt normale (lapin 36), tantôt elle subit la transformation fibrillaire (lapin Y).

Sur aucun point du cartilage on ne trouve de leucocytes polynucléaires.

La moelle osseuse sous-jacente, très injectée, très riche en cellules, contient de très nombreux leucocytes polynucléaires.

La région osseuse sous-cartilagineuse est parfois sillonnée de néo-vaisseaux.

Dans les *arthrites à évolution subaiguë et chronique*, les lésions sont bien plus considérables.

L'épanchement intra-articulaire est alors en général résorbé.

La capsule a acquis une épaisseur considérable; elle est d'aspect fibreux, lardacé; elle fait corps avec le tissu voisin; elle crie sous le scalpel et peut être incrustée de productions fibro-cartilagineuses qui donnent l'impression de corps étrangers articulaires.

Les extrémités osseuses sont déformées, hypertrophiées, flanquées sur leurs parties latérales d'ostéophytes, d'ecchondroses et de saillies fibreuses; dépolies et même ulcérées sur les surfaces de frottements.

Au point de vue *microscopique*, l'examen des préparations de l'arthrite du lapin 67, que nous prenons pour exemple, nous fournit les détails suivants : l'extrémité fémorale présente sur ses parties latérales un épaississement considérable du tissu cartilagineux; en d'autres points, le tissu cartilagineux a presque entièrement disparu et est remplacé par une très mince couche de tissu conjonctif appliquée directement à la surface des dernières travées osseuses, et en rapport ainsi avec la cavité articulaire.

Au niveau de la saillie ecchondrale, on trouve, à la surface, du côté de l'articulation, une épaisse couche de tissu fibreux absolument dépourvue de cellules cartilagineuses. Celles-ci sont exclusivement accumulées, en très grande quantité, à la partie profonde, au voisinage de l'os. Elles ont perdu toute disposition régulière, sont réparties sans ordre et présentent un processus d'irritation traduit par l'augmentation du nombre des noyaux contenus dans les capsules. La substance cartilagineuse fondamentale a disparu et est presque partout remplacée par du tissu fibreux.

La partie fibreuse de la saillie se continue directement avec le tissu fibreux du voisinage qui, vers le centre de l'articulation, s'est substitué complètement au tissu cartilagineux. Ce tissu fibreux repose donc par sa face profonde sur les travées osseuses. Il est richement vascularisé.

L'os sous-jacent est le siège de modifications importantes : les travées sont extrêmement épaissies et il y a, sur certains points, des lésions d'ostéite hypertrophiante.

Une coupe pratiquée au niveau d'une autre saillie montre les mêmes lésions, encore plus accentuées. Toute la surface est formée de tissu fibreux qui adhère intimement au tissu périarticulaire. Dans ce tissu fibreux on trouve, en quantité considérable sur certains points, et particulièrement à la profondeur, des boyaux très étendus qui ont encore conservé en général l'aspect des boyaux cartilagineux normaux, mais qui contiennent plusieurs files de cellules juxtaposées. Ces cellules ont, pour la plupart, perdu leur aspect arrondi, et tendent de plus en plus à se transformer en cellules plates, semblables aux cellules du tissu conjonctif.

IV

La localisation pneumococcique n'a pas toujours son siège dans l'articulation même de la région atteinte. Comme en clinique humaine, le processus peut être périarticulaire; il peut toucher les tissus, les gaînes tendineuses qui entourent les jointures comme le poignet, et l'un de nos lapins (n° 222) a présenté un bel exemple de cette variété de lésion, qui rappelle l'œdème pseudo-phlegmoneux de certaines périarthrites blennorrhagiques.

La face palmaire de chaque région radio-carpienne est soulevée par un tissu épais, lardacé, que traversent les tendons des muscles fléchisseurs.

Au microscope, tout ce tissu est le siège d'une vive inflammation. Les cellules conjonctives y sont tuméfiées et le tissu intercellulaire est en certains points tellement œdématié qu'on voit les prolongements des cellules comme dans le tissu muqueux. Le noyau de ces cellules est très tuméfié.

On voit, de plus, de nombreux éléments arrondis et enfin de très nombreux leucocytes polynucléaires. La région est sillonnée de capillaires néoformés, remplis eux-mêmes de polynucléaires. Les artères sont atteintes d'endopériartérite.

Sur certains points, les polynucléaires sont confluents, mélangés presque unité à unité avec les cellules conjonctives tuméfiées; ce sont des lésions phlegmoneuses aiguës, qui ne sont pas encore arrivées au stade de suppuration.

Dans ce tissu on trouve englobées des masses de tissu

fibreux qui représentent la coupe des tendons fléchisseurs.

V

Enfin nous avons noté, à plusieurs reprises, une *réaction ganglionnaire* tributaire de la lésion ostéo-articulaire pneumococcique. Chez le lapin 222, en particulier, les ganglions lymphatiques étaient volumineux, et l'examen histologique y a montré les lésions suivantes :

Le ganglion n'est pas le siège de suppuration.

Substance corticale : intégrité de la nappe réticulée diffuse et des follicules. Ceux-ci présentent même un développement considérable et sont en pleine activité. Il en est de même des cordons médullaires.

Par contre, les voies lymphatiques intra-ganglionnaires sont profondément modifiées Dans les tissus sous-capsulaires et dans le système caverneux, les cellules conjonctives sont extrêmement tuméfiées, d'aspect globuleux. Un grand nombre de ces cellules sont desquamées et encombrent le cours de la lymphe. On trouve, en plus, des leucocytes mononucléaires et de *très nombreux polynucléaires*.

VI

Un fait qui nous a frappés, parce qu'il est en désaccord avec ce que l'on observe chez l'homme, c'est l'*absence d'atrophie musculaire* au voisinage des articulations malades.

Dans plusieurs de nos observations, ce caractère négatif est noté.

VII

L'*étude bactériologique*, faite complètement, à propos de chaque lapin, au triple point de vue de la présence du pneumocoque dans le sang de la lésion locale, dans la circulation générale, et de la recherche de la propriété agglutinante dans le sérum de l'animal, a donné des résultats intéressants.

L'examen, après coloration, du contenu de la cavité articulaire a montré parfois, au milieu des leucocytes en dégénérescence granulo-graisseuse, des diplocoques mal colorés, ne gardant que peu ou pas leur teinte après la réaction de

Gram, ne poussant pas sur les milieux de culture, même sur ce milieu si favorable que constitue le sérum de lapin ; en somme, cadavres de microbes ayant subi, comme les éléments cellulaires, le processus de nécrose. On se trouve là en présence de cette particularité si commune dans l'infection expérimentale du lapin, streptococcique comme pneumococcique, où l'on voit rapidement les abcès sous-cutanés, les pleurésies, les péricardites, présenter un pus qui demeure stérile lors des ensemencements.

Le sang de la circulation générale, prélevé pendant la vie au niveau de la carotide, ou bien, à l'autopsie, dans la cavité cardiaque, s'est toujours montré également dépourvu de pneumocoques.

Par la saignée de la carotide on peut se procurer aseptiquement une assez grande quantité de liquide sanguin, et, après coagulation et rétraction du caillot, une dose suffisante de sérum pour l'étude de l'agglutination. Le plus souvent, ce sérum s'est montré doué d'un pouvoir agglutinatif intense, tel, que le milieu restait clair et que tous les pneumocoques étaient comme précipités au fond du tube en une fausse membrane cupuliforme ; parfois, le coagulum était formé de fragments multiples ; d'autres fois enfin, le sérum ne présentait plus que des traces de pouvoir agglutinant ; la lésion était déjà ancienne, et la propriété, relativement éphémère, avait presque entièrement disparu.

VIII

En résumé, nous voyons par ces expériences : 1° qu'un microbe, atténué dans sa virulence, se localise volontiers sur les séreuses articulaires ; 2° que, même s'il s'agit d'un microbe virulent, la localisation se fait encore sur les séreuses articulaires, si l'organisme de l'animal a été préalablement rendu relativement réfractaire.

Tous ces faits confirment d'une part cette loi de pathologie générale, que les microbes atténués dans leur virulence, lorsqu'ils infectent l'organisme, se localisent volontiers sur les diverses séreuses, et spécialement sur les séreuses articulaires ; et s'accordent, d'autre part, avec ce fait

d'observation clinique que les déterminations articulaires des maladies infectieuses s'observent surtout à la période de convalescence.

La fréquence de localisations articulaires dans les infections atténuées est un fait aujourd'hui avéré au point de vue expérimental; il nous suffira de rappeler ce qui se passe dans l'infection staphylococcique expérimentale du lapin, dans laquelle, selon le degré de virulence du microbe, on observe la septicémie, l'infection purulente et enfin des lésions localisées aux seules articulations. Au point de vue clinique, la bénignité relative d'une infection, qui se manifeste sous la forme de pseudo-rhumatisme, n'est plus à démontrer.

D'un autre côté, ce fait de l'apparition des arthrites chez les animaux vaccinés, incomplètement immunisés, cadre bien avec les données de la clinique qui nous montrent que les arthrites en général, et en particulier les arthrites à pneumocoque, surviennent presque toujours à la période de convalescence, alors que l'immunité est en train de s'établir, comme le prouve l'étude des propriétés vaccinales du sérum à cette période.

L'état relativement réfractaire met donc les animaux, vis-à-vis d'un virus fort, dans les mêmes conditions de réceptivité que les animaux sensibles vis-à vis des virus atténués. Dans les deux cas, la lutte est à peu près égale et les résultats sont superposables.

On entrevoit ici (et l'on peut mesurer l'importance relative de ces deux facteurs) l'état d'immunité et la virulence microbienne, éléments complexes dont les phénomènes cliniques ne sont que l'expression et dont l'importance respective est si difficile à déterminer.

Ainsi, il a suffi d'apporter au terrain une modification humorale, de lui conférer une immunité partielle, mais suffisante, pour que le même virus mortel pour les animaux neufs témoins, devienne un simple agent de lésions localisées, atténuées, articulaires. C'est là, une fois de plus, la démonstration de la part prépondérante qui, en matière de pathologie infectieuse, semble appartenir au terrain, dans le déterminisme des phénomènes morbides.

III

LA LEUCOCYTOSE ET L'ÉQUILIBRE LEUCOCYTAIRE DANS LA PNEUMONIE FRANCHE

Par M. **Maurice LOEPER**,
Interne des hôpitaux.

L'étude de la leucocytose absolue au cours des maladies infectieuses a fait place depuis quelques années à l'étude de l'équilibre leucocytaire [1]. On s'efforce d'établir dorénavant, pour une infection donnée, non plus seulement le taux leucocytaire total, mais la formule hémoleucocytaire [2].

Les différents types d'éléments blancs, encore incomplètement connus au point de vue histologique, ne présentent pas seulement des formes, des dimensions, des affinités colorantes propres, ils sont encore doués de propriétés chimiotactiques et peut-être de sécrétions distinctes. A côté du leucocyte cellule, il y a les organismes leucocytaires dont la proportion augmente ou diminue dans le courant sanguin suivant l'excitation ou la paralysie de tel ou tel élément mère de l'appareil hématopoiétique, mononucléaires des follicules ou polynucléaires de la moelle osseuse.

Il semble donc que les maladies infectieuses puissent être classées d'après la prédominance de telle ou telle classe d'éléments. Les unes agiront plus spécialement sur les ganglions et la rate : telles la coqueluche [3] et la malaria [4],

1. Leredde et Lœper. Équilibre leucocytaire (*Presse médicale*, mars 1899).
2. Chantemesse et Rey. *Presse médicale*, juillet 1899 ; — *Société de biologie*, février 1899 ; — *Thèse* de Paris, 1899.
3. Meunier. La leucocytose dans la coqueluche (*Société de biologie*, 1896).
4. Vincent. La leucocytose dans la malaria (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1898).

et se caractériseront par une lymphocytose ou une mononucléose marquée; d'autres exciteront, et c'est le plus grand nombre, la moelle osseuse : le taux des polynucléaires s'élevera plus ou moins suivant que l'infection évoluera à l'état suraigu, aigu ou subaigu. Parfois, lorsque l'intoxication est dominante, c'est le cas de la fièvre typhoïde.

La pneumonie rentre dans les infections du deuxième groupe qui compte déjà l'érysipèle [1], la grippe [2], les pyohémies [3], le rhumatisme articulaire aigu. Elle peut, ce nous semble, servir de type, car elle est une affection cyclique, une affection de courte durée en général, ce qui facilite singulièrement l'étude des altérations sanguines et du processus de réparation qui les suit. C'est de plus une affection assez bien connue au point de vue de l'élimination urinaire, et il est intéressant de suivre le parallélisme existant entre les variations qualitatives et quantitatives des urines, d'une part, et les variations quantitatives et qualitatives des leucocytes, de l'autre.

Dans son *Traité du sang*, le professeur Hayem [4] signale comme constante la leucocytose dans la pneumonie franche, Laehr publie en 1893 un travail important sur le même sujet. Signalons encore Pick [5], Von Limbeck [6], Rieder [7]. Enfin Stiénon [8], dans une monographie sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir, s'attache surtout à l'étude des variations qualitatives. A ce point de vue le travail de Stiénon marque une étape dans l'histoire de la leucocytose infectieuse; le premier en effet, il fixe la courbe hémoleucocytaire d'une infection aiguë.

Nous avons recherché surtout dans notre étude les déductions diagnostiques et pronostiques que l'on pouvait tirer de l'étude de la leucocytose pneumonique; nous insisterons plus particulièrement sur les modifications sanguines qui

1. Chantemesse et Rey. *Loco citato.*
2. Stiénon. La leucocytose dans les maladies infectieuses (Bruxelles, 1896).
3. Stiénon. *Loco citato.*
4. Hayem. Le sang (Paris, 1889).
5. Pick. Untersuchung v. Leucocytose (Berlin, 1890).
6. Von Limbeck. Iena, 1892.
7. Rieder. Beiträge zur Kenntniss v. Leucocytose (Leipzig, 1892).
8. Stiénon. La leucocytose dans la pneumonie (Bruxelles, 1895)

précèdent, accompagnent ou suivent la défervescence et la crise.

Leucocytose absolue. — Nous ne reviendrons pas ici sur les causes d'erreur auxquelles on se heurte dans la numération des leucocytes.

Stiénon y a déjà longuement insisté, Rey y revient dans sa thèse. La plupart portent surtout leur action sur la quantité absolue, non sur la quantité relative des globules blancs, exception faite pour la grossesse et la digestion qui sont surtout des polynucléoses. De ces causes d'erreur, les unes sont difficilement évitables, mais fort heureusement peu importantes et, partant, négligeables dans la pratique; les autres, et ce sont surtout les conditions physiologiques, alimentation ou jeûne, sont faciles à éviter. Nous nous en sommes gardés dans nos examens.

Nous grouperons comme suit les 21 cas de pneumonie que nous avons observés dans le service de notre maître le Dr Brault :

9 évoluèrent normalement, la résolution fut rapide;

3 évoluèrent lentement, la résolution fut traînante;

5 se terminèrent par la mort;

2 évoluèrent avec complications;

1 fut partiellement examinée, le malade étant mort quelques heures après son entrée à l'hôpital;

1 pneumonie survenue dans le cours d'une dothiénentérie.

Nous considérerons dans ces différents cas :

La leucocytose au stade de frisson;

— pendant l'évolution de la pneumonie;

— à la défervescence;

— au moment de la mort.

1° *A la période de frisson.* — Dans deux cas de pneumonie, dont l'une contractée dans notre service, nous avons pu examiner le sang tandis que nos malades frissonnaient encore et claquaient des dents. Le nombre total des leucocytes s'est élevé à 24000 et 18000 d'emblée.

Nous ignorons le taux leucocytaire antérieur : l'un de nos malades était en traitement d'une colique néphrétique;

l'autre ne présentait aucune affection récente. Il y a donc tout lieu de croire que le taux leucocytaire antérieur était voisin de la normale.

Sans vouloir généraliser ces faits, nous ferons simplement remarquer que le taux leucocytaire s'est élevé dans nos deux cas dès que l'infection s'est manifestée par son premier signe clinique, le frisson. Limbeck et Rieder, Lowett Morse[1] avaient déjà constaté le fait et nié l'hypoleucocytose initiale d'Everard et Démoor[2] et la leucolyse de Lowit[3].

Et pourtant il semble que l'expérimentation vienne contredire la clinique. L'injection sous-cutanée de cultures ou de toxines pneumoniques chez un animal abaisse en effet le taux leucocytaire : mais si cet abaissement est immédiat, il est aussi momentané, et la courbe se relève rapidement. Peut-être doit-on admettre avec Werigo[4] que le stade d'hypoleucocytose existe, mais passe inaperçu, et qu'il précède le frisson; que les leucocytes du sang se précipitent tout d'abord en vertu de leur pouvoir chimiotactique sur le lieu de l'infection, en attendant que les organes hématopoiétiques, à leur tour excités, envoient le renfort leucocytaire nécessaire.

L'hyperleucocytose dans cette hypothèse traduirait, comme le frisson, la réaction générale de l'organisme et l'excitation générale de ses appareils de défense.

2° *Pendant l'évolution de l'affection.* — Stiénon donne le chiffre de 24000 à 26000 leucocytes dans le cours de la pneumonie. Dans une observation parue dernièrement, Chauffard[5] en a rencontré jusqu'à 40000. Nos chiffres sont un peu inférieurs ; nous avons trouvé 18 à 20 en moyenne.

Cette hyperleucocytose considérable est de règle, mais il faut distinguer la pneumonie des vieillards et celle des adultes. Chez les premiers la leucocytose semble paresseuse, 12 à 15 environ. Il est vrai que chez le vieillard la pneumonie se ter-

1. Lowett Morse. *Boston medical Journal*, 1895.
2. Everard et Demoor. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.
3. Lowit. Untersuch. u. Phys. u. Path. d. Blut (Iéna, 1892).
4. Werigo. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.
5. Chauffard. *Presse médicale*, 1899.

mine le plus souvent par la mort, et l'on peut se demander si cette leucocytose moyenne ne tient pas plutôt à la gravité de la maladie qu'à l'âge du malade. Nous reviendrons plus loin sur ce fait en étudiant les cas mortels.

Les variations de la leucocytose au cours de l'affection sont assez considérables. Le matin on note presque constamment des différences de 1 000 à 2 000 leucocytes. Ce fait est moins en rapport avec la température qu'avec l'état de fatigue ou de repos de l'organisme. D'autre p rt ces variations portent sur la leucocytose quotidienne. Sans raison apparente la leucocytose peut s'abaisser d'un jour à l'autre d'une quantité appréciable, mais d'une manière générale elle est toujours plus élevée au premier jour. Le taux s'abaisse ensuite pour atteindre un nouveau maximum au voisinage de la défervescence.

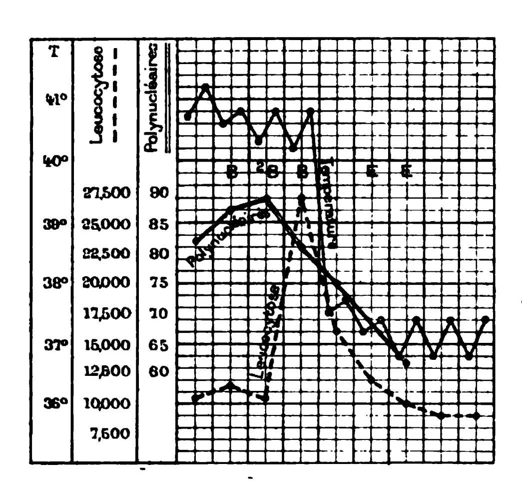


Fig. 1. — Pneumonie. Résolution rapide.
B. Basophiles. — *E*. Eosinophiles.

3° *Leucocytose terminale*. — Nous distinguerons quatre cas : évolution normale et résolution rapide, — résolution lente, — cas compliqués, — cas mortels.

a) *Résolution rapide*. — Nous avons, dans la plupart des cas, examiné les malades la veille, le jour et le lendemain de la défervescence, pensant qu'à cette période de la maladie les modifications sanguines devaient être intéressantes.

La veille de la chute fébrile le nombre des leucocytes s'est élevé de 6 000, 2 000, 17 000, 4 000, 7 000. Il s'est presque régulièrement abaissé le jour même de la défervescence et est redevenu très voisin de la normale le lendemain ; Chauffard, dans l'observation déjà citée, établit un tracé analogue.

Il est donc manifeste qu'il se produit à cette période de la maladie une sorte de décharge leucocytaire qui peut dans une certaine mesure servir au pronostic. Elle est un des phénomènes *critiques* de la pneumonie (observations 1, 3, 6, tracé n° 1).

b) *Résolution lente.* — Ici les phénomènes observés sont très variables. La crise leucocytaire n'a pas lieu, elle est

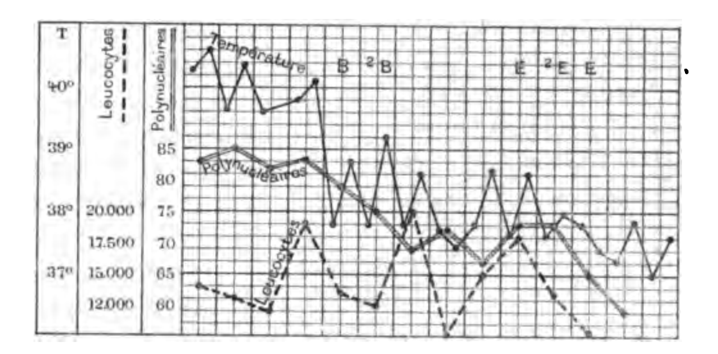


Fig. 2. — Pneumonie. Résolution lente.

B. Basophiles. — *E*. Eosinophiles.

ébauchée, fractionnée. Elle se fait par petites décharges successives et irrégulières (obs. 10, 11, 12, tracé n° 2).

c) *Pneumonies compliquées.* — La complication peut survenir dans le cours, le déclin, la convalescence.

Dans les deux premiers cas (otites, cas personnels), la leucocytose subit peu de modifications, mais elle se maintient pendant toute la durée de l'affection nouvelle.

Dans le second, l'élévation du taux leucocytaire indique nettement l'imminence ou l'existence de la complication.

Nous n'insistons pas sur l'importance de ces leucocytoses prolongées ou récidivantes.

d) *Cas mortels.* — Il nous semble que dans les cas que nous avons examinés la leucocytose ait été moins élevée. Deux d'entre nos malades étaient des vieillards, le chiffre ne fut pas supérieur à 12000, il ne s'abaissa que peu au voisinage de la mort. Un autre malade était un alcoolique de 32 ans, décédé à 20 000 et 25 000 leucocytes.

Nous ne croyons donc pas pouvoir tirer de déductions pronostiques *quoad vitam* de l'étude de la leucocytose quantitative, d'autant qu'un de nos malades parfaitement guéri ne dépassa le chiffre de 10 000 que la veille de sa défervescence.

Rapports de la leucocytose absolue avec les signes cliniques de la pneumonie. — La chute de la température, la réapparition des chlorures, l'augmentation de la quantité des urines, caractérisent la crise pneumonique. On peut y joindre, avons-nous dit, la crise leucocytaire.

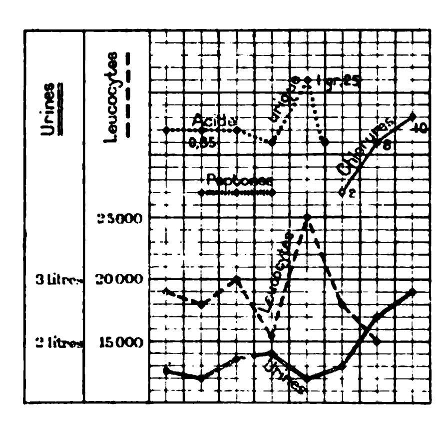


Fig. 3. — Rapports de la leucocytose et de l'élimination urinaire.

Il existe entre ces quatre phénomènes un parallélisme presque complet.

A la chute brusque de la température, à la réapparition précoce des chlorures, à l'augmentation rapide de la quantité des urines correspond une élévation et une chute brusque de la leucocytose.

A la défervescence en lysis, à l'apparition tardive des chlorures, à l'augmentation graduelle et lente de la quantité des urines correspond l'élévation moindre et la crise leucocytaire fractionnée.

Aussi pourrait-on voir entre la leucocytose critique et un quelconque des autres symptômes de même ordre une relation de cause à effet, alors qu'il n'existe entre eux qu'un parallélisme de plusieurs effets subordonnés à la même cause : la terminaison de l'infection (tracé n° 3).

C'est, un peu étendue, la conception d'Everard et Demoor :

« La leucocytose annonce, au même titre que l'abaissement de la température, la fin prochaine de l'état morbide. »

Il n'en est pas de même à notre avis de la peptonurie et de l'élimination d'acide urique (tracé n° 1).

La première est en rapport direct avec la résolution de l'exsudat. Elle apparaît du 6e au 8e jour de l'affection. Elle est fonction du processus anatomique local. Nous n'avons point recherché la nucléine dans les urines de nos malades.

L'apparition de cette substance est sans doute réglée par la résorption des leucocytes de l'exsudat et des leucocytes circulants, résorption continue au cours de la maladie.

L'élimination d'acide urique est, comme l'a vu Kossel, augmentée dans les affections à leucocytose accentuée. Elle est dans la pneumonie parallèle à la leucocytose et, comme le montre notre tracé, les deux courbes sont superposables.

Elle augmente avec la leucocytose, se maintient et diminue avec elle. Entre ces deux phénomènes il existe certainement une relation de cause à effet.

Équilibre leucocytaire. — Bien qu'elle soit par elle-même insuffisante, cette étude est la plus importante. Elle permet des déductions pronostiques intéressantes.

Nous ne reviendrons pas sur une définition fastidieuse aujourd'hui des éléments du sang uniformément admis par tous les auteurs. La classification en polynucléaires la plupart neutrophiles, mononucléaires et lymphocytes, éosinophiles est, bien que toute d'attente, la seule possible à cette heure.

Outre qu'un grand nombre de formes sont incomplètement connues, les hématologistes discutent encore sur l'origine des divers éléments leucocytaires classiques en même temps que sur la transformation possible des uns dans les autres.

Lorsque sera démontrée l'origine distincte des différents leucocytes, l'existence de foyers de production différents, follicules d'une part, moelle osseuse de l'autre, l'autonomie de chaque élément leucocytaire et l'impossibilité pour lui de se transformer en son voisin en dehors du foyer d'origine, alors il sera possible de tenter une classification étiologique et véritablement scientifique, permettant d'indiquer d'emblée par la prédominance de telle ou telle variété quelle

partie de l'appareil hématopoiétique réagit dans une infection.

La polynucléose est de règle absolue dans la pneumonie franche aiguë, mais le taux des polynucléaires est variable avec l'évolution de l'affection, sa gravité, l'âge des individus, tous phénomènes qui le modifient en plus ou en moins.

Nous serons brefs sur les modifications produites par l'âge des individus atteints. Il en est de la pneumonie comme des autres infections. Elle élève la polynucléose d'un chiffre sensiblement égal chez les enfants et chez les vieillards, mais la polynucléose absolue n'en est pas moins inférieure chez les premiers (55 à 60 p. 100 au lieu de 40) et supérieure chez les seconds (88 à 90 au lieu de 70), à celui des adultes.

Ces réserves faites, nous considérerons les cas guéris et les cas mortels.

1° *Cas guéris.* — Nous donnerons, comme chiffre moyen 85 p. 100, Stiénon donne 87.

Cette polynucléose apparaît avec le frisson, elle se maintient élevée pendant toute la maladie, mais en général à un niveau inférieur de 2 à 3 p. 100 à celui du premier jour. Elle est plus marquée le soir.

A la défervescence la chute de la polynucléose ne suit pas directement la courbe de température. Elle est simplement plus brusque dans les cas de défervescence brusque que dans ceux de défervescence en lysis.

Elle tombe souvent au-dessous de la normale 3 ou 4 jours après la défervescence.

Parfois, dans les cas de pneumonie à résolution lente et chez les alcooliques, la chute des polynucléaires est hésitante sans que les décharges intermittentes soient parallèles aux décharges leucocytaires.

Les mononucléaires légèrement basophiles, formes intermédiaires de Stiénon et de Metchnikoff, formes petites à protoplasma réfringent ou lymphocytes, formes claires de Hayem, évoluent en sens inverse.

Leur réapparition balance la disparition des polynucléaires.

En général à la fin de la pneumonie les gros mononu-

cléaires légèrement basophiles apparaissent les premiers, puis seulement les petits lymphocytes. « Le sang reprend graduellement et dans un ordre donné les caractères de l'état de santé (Stiénon)[1]. »

A côté des mononucléaires il existe des formes non classables qui se teintent uniformément par l'hématéine et par les dérivés de la thionine. Ces formes ne présentent pas de noyau. Leur coloration est de même nuance que celle du noyau des mononucléaires, nettement plus pâle que celle du noyau des lymphocytes.

Leur dimension est variable. Leur contour n'est jamais nettement arrondi. Ils sont ovalaires ou découpés, parfois effilochés, déchiquetés, réduits dans certains cas à un réticulum assez dense, formé de filaments ténus entre-croisés.

Nous donnerons à ces éléments le nom de formes anormales. Leredde et Dominici en ont rencontré 3 à 4 p. 100 dans le sang normal, jusqu'à 7 p. 100 dans les érythèmes[2]. Nous les avons vus en plus grand nombre dans le rhumatisme chronique, l'ictère, le diabète, le zona, la splénomégalie palustre.

Dans la pneumonie, les formes anormales se rencontrent vers le 7e ou 8e jour en nombre notable. Le même phénomène se retrouve dans la période décroissante de la grippe, du rhumatisme articulaire aigu.

La signification de ces éléments est difficile à préciser. Peut-être représentent-ils des cellules imparfaitement élaborées et partant plus fragiles, peut-être sont-ils des leucocytes malades sur lesquels les fixatifs ont moins de prise et les mordants plus d'action. Sans doute ce sont des formes débiles, des déchets de la leucocytose.

A côté de ces éléments imprécis, nous avons rencontré dans la pneumonie des formes rares, régulièrement arrondies, de dimensions assez considérables, à noyau central volumineux, fortement teinté et dont la chromatine abondante dessine une élégante rosace avec cercle plus foncé périphérique. Le protoplasma de ces éléments se teinte en bleu

1. Stiénon. *Loco citato.*
2. Leredde. Lésions sanguines des érythèmes (*Soc. de biologie*, 1899).

violet par l'hématéine, en bleu foncé, aussi énergiquement que le noyau, par la thionine et ses dérivés. Nous croyons pouvoir rapprocher ces leucocytes des mononucléaires basophiles des ganglions que Dominici[1] a retrouvés dans le sang et dans les ganglions d'un lapin infecté par le bacille d'Eberth.

Nous n'avons pas retrouvé ces éléments dans le sang normal, mais dans le sang de rhumatisants, de typhiques, dans des cas de zona, d'intoxication chronique, alcool, diabète. Ils apparaissent dans la pneumonie au voisinage de la période critique, à l'époque où l'infection pneumococcique est vaincue.

Le plus souvent ils précèdent de 24 heures la défervescence, ils l'accompagnent souvent et la suivent quelquefois (2 à 4 p. 100).

Quand la pneumonie a évolué normalement, avec un chiffre de polynucléaires rassurant, ils indiquent presque à coup sûr la crise fébrile, et nous n'hésitons pas à tirer de leur présence dans le milieu sanguin une indication pronostique considérable.

Nous disons : dans les cas de pneumonie à polynucléose normale, car dans 2 cas terminés par la mort, ces éléments apparurent en minime proportion (1 p. 100). Ici la polynucléose était à 95 p. 100 et ce symptôme inquiétant primait tous les autres et ne permettait pas l'hésitation.

La défervescence fait apparaître également des éléments acidophiles : pseudo-éosinophiles analogues aux cellules de même nom du lapin, et éosinophiles vrais. Le protoplasma des premiers se teinte d'un piqueté fin rosé par l'éosine, celui des seconds se couvre de granulations arrondies, régulières, colorées en orangé par l'orange (Dominici)[2].

Les polynucléaires du premier groupe ne sont pas rares; d'ailleurs il est remarquable de voir l'affinité plus grande à cette période de ces éléments pour les couleurs acides qui diffusent dans le protoplasma.

1. Dominici. Infection chez le lapin (*Soc. de biologie*, août 1899).
2. Dominici, Origine des polynucléaires du sang du lapin (*Soc. de biol.*, mars 1899.

Les éosinophiles vrais que l'on ne voit jamais avant le 6e jour, rarement avant le 9e, toujours après la défervescence, sont au nombre de 1 à 3 p. 100. La crise éosinophilique n'existe pas dans la pneumonie, à l'inverse de ce qui se produit après le rhumatisme articulaire, la fièvre typhoïde ou l'érysipèle (Chantemesse). L'éosinophile « témoin de l'état de santé (Rey) » affirme la guérison que le basophile faisait prévoir.

Ajoutons cette remarque, à savoir qu'il existe des éosinophiles fragiles comme il existe des mononucléaires et des polynucléaires fragiles. Leur noyau est effiloché, méconnaissable, le protoplasma a comme éclaté, les granulations éparses sont dispersées au large de l'élément. Les éosinophiles malades, que Leredde a indiqués déjà dans la dermatite de Duhring[1] et le pemphigus foliacé, sont fréquents dans les intoxications de longue durée; ils existent dans les infections subaiguës.

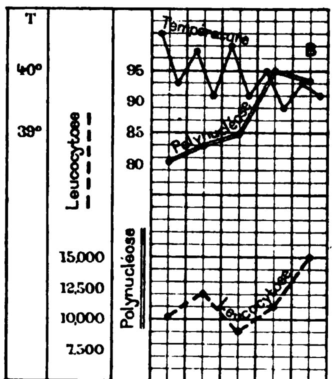


Fig. 4. — Pneumonie mortelle.
B. Basophiles.

Ils sont rares, au contraire, dans les maladies aiguës comme la pneumonie. Ajoutons que jamais nous n'avons vu apparaître de mastzellen dans le cours de l'infection pneumonique.

2° *Cas mortels.* — Nous en avons observé 5. Dans tous, absence d'éosinophiles, extrême rareté des basophiles, rareté des lymphocytes, mais surtout, et c'est le fait dominant, *élévation constante et en général régulièrement progressive du taux des polynucléaires* (Observations 13, 14, 15, 16, 17; tracé n° 4).

Le chiffre de 90 p. 100 est un accident au cours d'une pneumonie de moyenne intensité, il est éphémère. Il est de

1. Leredde. Éosinophilie et dermatite de Duhring (*Soc. de dermatologie,* 1897 à 1899).

règle au contraire dans la pneumonie grave, il s'élève encore dans la pneumonie mortelle. L'ascension graduelle de la courbe des polynucléaires est d'un pronostic presque fatal.

Nous rapprocherons les résultats que nous avons obtenus dans la pneumonie de ceux consignés dans la thèse de Rey sur la leucocytose de l'érysipèle. Nos chiffres sont analogues à ceux de Chantemesse et Rey, quoique se rapportant à des infections cliniquement et bactériologiquement différentes, mais de réactions leucocytaires voisines.

Ajoutons que nous avons pu examiner jusqu'à une demi-heure de la mort le sang de deux de nos pneumoniques. Nous avons vu le chiffre de 95 se maintenir dans un cas, et s'abaisser légèrement dans l'autre. La polynucléose agonique continue donc la polynucléose infectieuse des derniers jours. Elle n'est point particulière à l'agonie.

3° *Pneumonies compliquées.* — Ici la polynucléose est parallèle à la leucocytose. A peine appréciable quand la complication survient dans le cours de l'affection, elle aide au diagnostic quand elle survient dans la convalescence. Bien plus intéressants sont les faits de pneumonie, complications d'une autre maladie infectieuse à réactions leucocytaires différentes. Nous avons pu observer un cas de fièvre typhoïde compliquée de pneumonie au 15e jour. La leucocytose était à 5 000, la polynucléose à 40. Ces chiffres sont habituels dans toute fièvre typhoïde à la deuxième période (Stiénon[1]).

L'hypoleucocytose typhique tient surtout à la diminution du nombre des polynucléaires, partant, à une paralysie des cellules mères de la moelle osseuse. Nous l'avons vue constante dans 12 cas de fièvre typhoïde observés à cette période.

L'apparition de 1 000 leucocytes faisait prévoir une complication; le taux brusquement atteint de 78 p. 100 P. l'affirmait. Le malade fit une pneumonie de la base droite qui l'enleva en 5 jours avec 5 000 leucocytes et 93 P.

Ce fait est fort intéressant. Stiénon a publié une observation analogue. L'examen sanguin histologique des typhiques permet peut-être non seulement de diagnostiquer

1. Stiénon. *Loco citato.*

la complication, mais aussi de distinguer certaines congestions crépitantes, des véritables pneumonies à pneumocoques au cours de la dothiénentérie (tracé n° 5).

Rapport entre la proportion de fibrine, l'état du poumon et la polynucléose. — Il semble exister un certain parallélisme entre la polynucléose et la proportion de fibrine contenue dans un sang infectieux. Dans la fièvre typhoïde, peu de polynucléaires, peu de fibrine; dans le rhumatisme articulaire aigu, la grippe, la pneumonie, taux polynucléaire

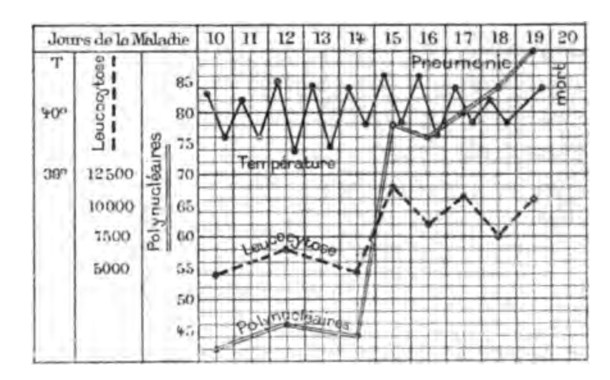


Fig. 5. — Fièvre typhoïde compliquée de pneumonie.

élevé, proportion de fibrine considérable. On peut se demander si la nucléine de Pekelharing, le fibrino-plastique et le ferment de Schmitt sont en proportion égale dans les différentes cellules leucocytaires et si, partant, la proportion de fibrine ne serait pas en rapport direct, non pas avec l'augmentation du nombre total des leucocytes, mais bien avec l'augmentation de quelqu'une de leurs variétés.

D'autre part, le chiffre des polynucléaires circulant est sans aucun doute intimement lié à l'état local du poumon. L'hépatisation rouge avec résolution plus ou moins rapide fait une polynucléose légère, l'hépatisation grise avec transformation purulente de l'exsudat fait de l'hyperpolynucléose, de sorte que le degré de polynucléose indique indirectement le degré de virulence du microbe en précisant la nature des modifications anatomiques que ce microbe imprime au foyer morbide.

En résumé :

1° La leucocytose absolue dans la pneumonie franche aiguë se manifeste brusquement avec le frisson, oscille légèrement et se relève au voisinage de la crise fébrile. La décharge leucocytaire est un des phénomènes critiques de la maladie;

2° La leucocytose dans la pneumonie franche est surtout une polynucléose. Son chiffre s'élève à 85 p. 100 dans les cas moyens, 92 dans les cas sérieux, 95 dans les cas mortels.

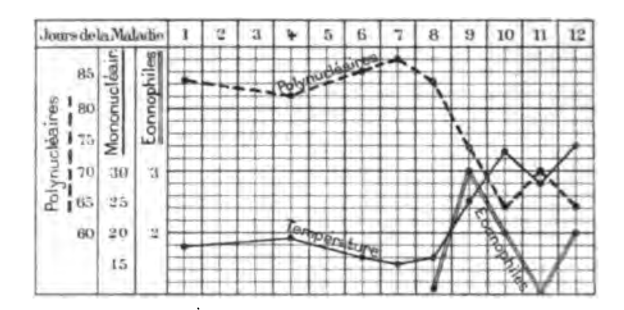


FIG. 6. — Leucocytes. Rapport des courbes des différents leucocytes.

L'ascension progressive de la courbe des polynucléaires est d'un pronostic presque fatal;

3° Il y a parallélisme entre la crise leucocytaire, la crise urinaire, la réapparition des chlorures; il y a relation de cause à effet entre la leucocytose, la peptonurie et l'élimination d'acide urique. Ces deux phénomènes sont directement produits par la mise en liberté des nucléines leucocytaires et la résolution de l'exsudat (tracé n° 6);

4° Les formes cellulaires rares que l'on retrouve dans le sang des pneumoniques sont : les formes anormales qui apparaissent au 6e jour, le basophile qui apparaît après elles, l'éosinophile qui les suit plus ou moins rapidement. Formes anormales et basophiles annoncent la guérison que l'éosinophile affirme.

Nous nous garderons de laisser à ces conclusions leur caractère absolu qui les rend forcément suspectes et peu vraisemblables. Elles semblent autoriser des déductions pro-

nostiques et diagnostiques certaines, alors qu'elles ne permettent, à notre avis, que des probabilités.

Outre la chimiotaxie propre à chaque cellule, à chaque organisme leucocytaire, fait démontré expérimentalement par l'école de Metchnikoff[1], il existe à n'en pas douter une chimiotaxie des cellules mères de telle ou telle variété de leucocytes, cellules médullaires, et folliculaires (ganglions, rate, follicules intestinaux). L'affinité du polynucléaire neutrophile, de l'éosinophile, du lymphocyte est de même ordre que l'affinité du mononucléaire neutrophile ou acidophile de la moelle osseuse, du lymphocyte des ganglions (Dominici[2]). Il existe entre les éléments circulants et les éléments agglomérés comme un air de famille qui leur permet de réagir ou de rester insensible aux mêmes excitations.

La leucocytose apparaît donc plus que la réaction des cellules blanches du sang. Elle est la réaction générale de tout l'appareil leucocyto-poiétique, dont les divers éléments circulants ou agglomérés ne font qu'un, sont unis par les mêmes affinités, la même chimiotaxie.

Ainsi considérés, la leucocytose et l'équilibre leucocytaire du sang circulant indiquent les modifications internes des centres sécréteurs : excitation ou inhibition. La courbe leucocytaire peut donc servir dans une certaine mesure au diagnostic et au pronostic *puisqu'elle indique la réaction d'un appareil à une infection*. Cette réaction est facile à apprécier parce que les modifications anatomiques de cet appareil sont cliniquement appréciables par l'examen sanguin.

Mais il nous est interdit d'aller plus loin et de tirer de ces modifications morphologiques seules d'une partie de l'organisme des conclusions pratiques certaines.

La leucocytose ne nous indique pas les sécrétions antitoxiques ou bactéricides des leucocytes : elle ne nous donne que des modifications histologiques grossières.

De plus, elle n'est qu'un des moyens de résistance de l'organisme, et il est manifeste que dans certaines toxi-infections les réactions des autres moyens de défense, encore in-

1. Besredka. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899.
2. Dominici, *Loc. cit.*

complètement connus d'ailleurs, priment la réaction leucocytaire.

L'évidence de ces réactions accessoires explique les cas de guérison avec leucopénie ; leur absence, les cas de mort avec hyperleucocytose.

Quant à la polynucléose, elle est en rapport direct avec l'état anatomique du poumon. Son élévation progressive affirme la transformation grise du foyer pneumonique et indirectement seulement la victoire du microbe.

Elle comporte un pronostic fatal, parce que fatale est dans la majorité des cas la lésion anatomique qu'elle précise.

L'hyperpolynucléose n'est donc pas, comme d'aucuns le prétendent, fonction de la résistance, mais bien de la défaillance de l'organisme.

Elle est une mesure d'infection et non pas une mesure de résistance.

OBSERVATIONS	Jours	Leucocytose	Polynucléaires	Mononucléaires et Lymphocytes	Cellules mononucléaires. Basophiles	Éosinophiles
1° Cas guéris avec résolution rapide.						
1. Alphonse M..., 20 ans. Pneumonie axillaire gauche. Entré le 2e jour. Défervescence le 7e jour. Guérison complète le 10e jour.	2e	19400	90	10	»	»
	3e	13800	87	13	»	»
	4e	12700	83	17	»	»
	5e	12500	85	12	»	»
	6e	18000	84	13	2	»
	7e	13000	74	26	2	»
	8e	9000	68	30	1	1
	10e	7500	68	29	»	3
2. Jean R..., 36 ans. Pneumonie de la base droite. Entré le 6e jour. Défervescence le 9e jour. Guérison le 12e jour.	6e	13500	89,3	11	»	»
	7e	14000	86	14	»	»
	8e	16000	86	14	»	»
	9e	6500	70	26	4	»
	10e	4200	67	»	»	1,8
	11e	»	70	»	»	2
3. Jean L..., 26 ans. Pneumonie de la base gauche. Entré le 5e jour. Défervescence le 10e jour.	6e	8900	83	17	»	»
	7e	11000	87	13	»	»
	8e	10000	89	11	»	»
	9e	27000	82	14	4	»
	10e	16500	70	»	3	»
	12e	10000	61	»	»	3

OBSERVATIONS	Jours	Leucocytose	Polynucléaires	Mononucléaires	Basophiles	Éosinophiles
1° Cas guéris avec résolution rapide (suite).						
4. Marie J..., 19 ans. Pneumonie	6e		75,5			
de la base gauche. Entrée le	7e	10000	76,5	»	1	»
5e jour. Défervescence le 8e	8e	15000	70	»	2	0,50
jour.	10e	7000	60	»	»	4
5. Frédéric D..., 58 ans. Pneu-	6e	16000	84,5	»	1,5	»
monie droite. Entré le 5e	7e	10000	80,5	»	2	»
jour. Défervescence le 9e	8e	13000	74	»	1,6	0,50
jour.	9e	8000	88	»	»	2
6. Jeanne C..., 25 ans. Pneumo-	1er	18000	84	16	»	»
nie droite contractée dans	4e	16000	82	18	»	»
le service. Défervescence le	6e	20000	85	15	»	»
9e jour. Disparition des si-	7e	15000	87	13	2	»
gnes le 13e jour.	8e	25000	85	14	3	1
	9e	17000	74	23	1	3
	11e	12000	65	33	»	2
	13e	»	70	29	»	1
	15e	»	65	33	»	2
7. Auguste F..., 37 ans. Pneu-	1er	20000	84	»	»	»
monie gauche. Entré au	2e	18000	88	»	»	»
premier jour pendant le	3e	18000	83	»	»	»
frisson. Défervescence le	4e	20000	89	»	»	»
8e jour. Disparition des si-	7e	24000	85	»	2,5	»
gnes le 10e jour.	8e	14000	72	»	1	»
	10e	10000	69	»	»	3
8. Joseph M..., 42 ans. Pneu-	7e	»	84,5	»	»	»
monie droite. Entré le 6e	8e	»	79	»	2,5	1
jour. Défervescence le 9e	9e	»	74	»	1	2
jour. Disparition des signes	10e	»	67	»	»	1
le 13e jour.	12e	»	70	»	»	»
9. Emmanuel R..., 30 ans. Entré	5e	13000	80	»	»	»
le 4e jour. Défervescence le	6e	22000	83	»	»	»
7e jour. Disparition des si-	7e	18000	84	»	3	»
gnes fonctionnels et physi-	8e	13000	85	»	1	0,50
ques le 14e jour.	9e	7000	73	»	»	2
	14e	12000	70	»	»	1
2° Cas guéris avec résolution lente.						
10. Marie L..., 48 ans. Entrée le	5e	14000	83	»	»	»
5e jour. Défervescence le	6e	13000	85	»	»	»
9e jour. Persistance de la	7e	10000	82	»	»	»
température et des phéno-	8e	15000	83	»	»	»
mènes physiques jusqu'au	9e	7000	79	»	»	0,50
24e jour.	10e	14000	75	»	»	»
	12e	8000	71	»	»	»
	14e	19000	77	»	»	»
	15e	7000	73	»	»	1,5
	22e	9000	78	»	»	2
	24e	8000	66	»	»	»

OBSERVATIONS	Jours	Leucocytose	Polynucléaires	Mononucléaires	Basophiles	Éosinophiles
2° *Cas guéris avec résolution lente* (suite).						
11. Jean N..., 40 ans. Entré le 4e jour. Guérison le 22e jour.	4e	12 000	89	»	»	»
	5e	25 000	88	»	»	»
	7e	15 000	80	»	2	»
	9e	18 000	75	»	3	»
	10e	13 000	70	»	»	»
	14e	8 000	77	»	1	0,50
	19e	20 000	72	»	2	2
	22e	12 000	60	»	»	1,50
12. Richard G..., 32 ans. Pneumonie du sommet droit. Entré le 5e jour. Défervescence légère le 8e jour. Persistance de la température à 38° jusqu'au 15e jour. Guérison le 19e jour.	6e	10 500	84	»	»	»
	7e	10 600	78	»	»	»
	8e	16 900	84	»	»	»
	9e	17 000	82	»	»	»
	13e	22 000	89	»	»	»
	15e	14 000	70	»	1	2
	18e	9 000	64	»	2	4
3° *Pneumonies mortelles* (*hépatisation grise*).						
13. F. C..., 68 ans. Entré le 3e jour. Pneumonie du sommet gauche. Mort le 8e jour.	4e	»	86	»	»	»
	5e	»	84	»	»	»
	6e	»	90	»	»	»
	7e	»	93	»	»	»
	8e	»	95	»	»	»
14. M. T..., 54 ans. Entré le 3e jour. Pneumonie de la base gauche. Mort le 10e jour.	4e	8 000	82	»	»	»
	5e	11 000	85	»	»	»
	6e	11 000	90	»	»	»
	7e	9 000	92	»	»	»
	8e	15 000	95	»	»	»
	10e	14 000	96	»	»	»
15. Alex. B..., 46 ans. Alcoolique. Pneumonie de la base droite. Entré le 3e jour. Ictère le 6e jour. Mort le 9e jour.	4e	10 000	80	»	»	»
	5e	12 000	83	»	»	»
	6e	10 000	89	»	»	»
	7e	8 000	91	»	»	»
	8e	10 000	94	»	»	»
	9e	13 000	94	»	»	»
16. F. L..., 36 ans. Alcoolique. Pneumonie du sommet gauche. Delirium tremens le 6e jour. Mort le 7e jour.	6e	13 000	84	»	»	»
	7e	26 000	94	»	»	»
17. J. S..., 44 ans. Pneumonie du sommet gauche. Entré le 8e jour.	8e	»	90	»	1	»
	9e	»	94	»	»	»

IV

SUR LA TEMPÉRATURE DU PANCRÉAS DANS L'HYPERTHERMIE

CONSÉCUTIVE AUX PIQURES DU CERVEAU ET A CERTAINES INTOXICATIONS

Par M. **R. LÉPINE.**

On sait, depuis les travaux de Ch. Richet[1], d'Aronsohn et Sachs[2], d'Otto[3] et de J.-F. Guyon[4], que la piqûre d'un hémisphère cérébral dans la région du corps strié peut être suivie d'une hyperthermie plus ou moins considérable, et, par les recherches du premier de ces expérimentateurs, que cette hyperthermie paraît s'accompagner d'un dégagement de calorique plus considérable qu'à l'état normal, ce qui permet de conclure à un accroissement de la production de chaleur[5]. On admet généralement, d'autre part, que le foie est l'organe le plus chaud de l'économie[6]. Sans contester précisément le fait, le professeur Kronecker[7] (de Berne) a appelé l'attention sur l'élévation de température due à l'activité des glandes du tube digestif, et un de ses élèves, Ito[8], termine un important mémoire par les conclusions suivantes :

« 1° Chez le lapin, le duodénum est le lieu le plus chaud

1. Ch. Richet, *C. R. des séances de la Société de Biologie*, 1884, p. 189.
2. Aronsohn et Sachs, *Pflueger's Archiv*, 1885, t. XXXVII, p. 232.
3. Otto, *The Journal of nervous and mental diseases*, 1884, p. 141.
4. J.-F. Guyon, *Thèse* de Paris, 1893.
5. Ch. Richet, *C. R. des séances de la Société de Biologie*, 1884, p. 713-714.
6. D'après d'Arsonval et Charrin, *C. R. des séances de la Société de Biologie*, 1896, p. 377, même dans l'état de fièvre, le foie présente toujours une température plus élevée que les autres organes.
7. H. Kronecker, *Transactions of the international medical Congress*, London, 1881, p. 261 et 262.
8. Ito, *Zeitschrift für Biologie*, 1899, t. XXXVIII, p. 139.

du corps, soit quand l'animal est en digestion, soit quand il est à l'inanition depuis plusieurs jours... ;

« 3° La température du duodénum après la piqûre du corps strié s'élève plus rapidement et à un maximum plus élevé qu'en un autre point du corps. Après le duodénum viennent, par ordre décroissant : l'estomac, le foie, le rectum, le cœur, etc. ;

« 5° Vraisemblablement, l'excitation du centre thermique augmente l'activité du pancréas, et peut-être aussi celle des glandes duodénales. »

Je n'ai pas répété les expériences d'Ito sur le lapin ; mais j'ai opéré sur le chien et j'ai essayé d'étudier, non la température du duodénum, comme a fait Ito, qui introduisait un thermomètre par une fistule duodénale, mais celle de la surface du pancréas.

Voici comment j'ai procédé :

Chez un chien, j'attire au dehors le duodénum et le pancréas ; je déchire le mésentère, très mince à cet endroit et privé de vaisseaux ; j'enveloppe le duodénum et le pancréas d'une feuille de caoutchouc aseptique ; j'installe la cuvette d'un thermomètre sensible contre la surface du pancréas et je l'y fixe en appliquant des pinces sur le caoutchouc, de façon qu'il fasse l'office d'un sac ; puis je rentre le tout dans l'abdomen et je rapproche avec des pinces les lèvres de la plaie abdominale, à travers laquelle sortent les extrémités des pinces profondes et la tige du thermomètre.

D'autre part, j'ai préalablement introduit dans le rectum un thermomètre dont les indications sont comparables à celles du premier. Ce thermomètre est maintenu exactement à la même profondeur à l'aide de fils.

J'ai étudié comparativement de cette manière les températures du rectum, du pancréas et, dans un cas, de la *surface* du foie, chez plusieurs chiens présentant une hyperthermie consécutive à une piqûre de l'encéphale inférieure, ou à une injection, dans une veine, de toxine typhique, ou bien encore à l'intoxication par la cocaïne.

Voici la relation de ces expériences :

1re *Série.* — PIQURE DU CERVEAU

EXPÉRIENCE I. — *Chien 964.* Poids : 26 kilos.

A 8 h. 3/4 du matin on installe deux thermomètres, l'un dans le rectum et l'autre en contact avec le pancréas :

Heures.	T. R.	T. P.
9 heures.	39°,2	39°,1
9 h. 15	39°,3	39°,1
9 h. 30	39°,4	39°,2

A ce moment on fait avec la pointe d'un trépan une piqûre de l'hémisphère gauche; puis on retire l'instrument; on introduit par la perforation du crâne une sonde cannelée et on la pousse profondément en faisant un léger mouvement de circumduction. La respiration devient ample et lente.

Heures.	T. R.	T. P.
9 h. 45	39°,4	39°,2
10 heures.	39°,4	39°,2

L'observation est, à ce moment, interrompue. Les thermomètres sont retirés; on suture l'abdomen. L'animal, détaché, marche bien; à 2 heures on l'attache de nouveau et on replace les thermomètres[1] :

Heures.	T. R.	T. P.
2 heures.	39°,6	**39°,8**
2 h. 15	39°,65	**40°,0**
2 h. 30	39°,7	**40°,05**
2 h. 45	39°,8	**40°,1**
3 heures.	39°,8	**40°,0**

A partir de 2 heures, la respiration est devenue expiratrice, bruyante, comme un soufflet de forge. L'animal ne s'est, d'ailleurs, pas agité, malgré son oppression; puis, à 3 heures, la respiration s'est tout d'un coup arrêtée. On a pratiqué pendant quelques minutes la respiration artificielle, avec traction de la langue, mais infructueusement.

A l'ouverture du thorax faite immédiatement après la cessation de la respiration artificielle, le cœur était inerte.

Les autres organes étaient très congestionnés. La partie postérieure du corps strié gauche était réduite en bouillie.

En résumé, pendant plus d'une heure avant la mort *la température du pancréas dépassait de beaucoup celle du rectum.* L'écart maximum a dépassé 3 dixièmes de degré.

1. Les chiffres gras sont employés chaque fois que la température du pancréas est la plus élevée.

Exp. II. — *Chien 975.* Poids : 23 kilos.

A 8 h. 1/4. T. R. 38°,3. — On fait une perforation du crâne à gauche et on fait pénétrer le perforateur, qui a le calibre d'une mince allumette, jusqu'à la base du crâne. A ce moment il y a des mouvements convulsifs des yeux; le cœur devient rapide, faible. On détache aussitôt l'animal, et on constate l'existence d'une hémiplégie droite, avec faiblesse très grande du train postérieur, la patte postérieure gauche, allongée en avant. Si on maintient le chien, qui ne peut se tenir sur ses pattes, dans l'attitude normale, en le soulevant par la peau du dos, les pattes postérieures s'écartent beaucoup et le corps de la patte antérieure droite repose sur le col. La face regarde à droite; hébétude extrême. — 8 h. 30 : 38°,6. — 9 heures : 40°,1. — 9 h. 15 : 40°,5.

A ce moment on fixe l'animal et on place deux thermomètres : l'un dans le rectum, l'autre en contact avec le pancréas.

Heures.	T. R.	T. P.
9 h. 30	40°,5	40°,65
9 h. 45	40°,2	40°,5
10 heures.	40°	40°,35
10 h. 15	39°,95	40°,3
10 h. 30	39°,95	40°,3
10 h. 45	40°	40°,2

L'observation est interrompue; l'animal est détaché et l'abdomen suturé. A 1 heure, T. R. : 39°,4; 2 heures : 39°,6; 3 heures : 39°,3.

A ce moment on fixe de nouveau le chien sur la table et on installe les thermomètres :

Heures.	T. R.	T. P.
3 h. 45	39°,5	39°,4
4 heures.	39°,5	39°,5
4 h. 15	39°,5	39°,25
4 h. 30	39°,4	39°,1
4 h. 45	39°,4	39°

L'observation est interrompue.

Dans ce cas, il y a eu une augmentation très nette de la température du pancréas relativement à celle du rectum peu après la plaie cérébrale. Il n'en a plus été de même l'après-midi, au moment où la température générale avait baissé.

L'animal a vécu plusieurs jours et a été sacrifié. A l'autopsie on a trouvé un fin canal rempli de sang, vertical de haut en bas et un peu de dehors en dedans, passant immédiatement en dehors et un peu en arrière de la couche optique et s'étendant dans le pédoncule cérébral correspondant.

Exp. III. — *Chien 981.* Poids : 24 kilos.

A 8 heures, on fait une plaie de l'hémisphère droit. Clignement de

l'œil droit, puis forte déviation des yeux en bas et à gauche, raideur des quatre pattes, T. R : 39°,3. Grands mouvements de la respiration, qui est bruyante à l'expiration, puis sifflante; tête renversée en arrière; cœur lent.

L'animal est mis à terre : il repose sur le dos, les quatre pattes restant en l'air; puis mouvements convulsifs des pattes à gauche.

Sucre du sang artériel, 1 gr. 40.

Ainsi, *légère* augmentation de la proportion de sucre du sang.

A 8 h. 30 on installe trois thermomètres, un dans le rectum, un en contact avec le pancréas, le troisième en contact avec la face inférieure du foie.

Heures.	T. R.	T. P.	T. F.
8 h. 45	39°,5	39°,4	39°,3
9 heures.	39°,3	39°,2	39°,3
9 h. 15	39°,2	39°,2	39°,2
9 h. 30	39°,1	39°,1	39°,2
9 h. 45	39°,1	39°,2	39°,1
10 heures.	39°	39°,2	39°
10 h. 15	39°	39°,2	39°
10 h. 30	39°,2	39°,25	39°,2
10 h. 45	39°,4	39°,4	39°,4

L'observation est interrompue.

Dans l'après-midi le chien est oppressé. A 3 heures : T. R. 39°.

Sucre du sang artériel 1 gr. 26.

A 4 heures, T. R; 38°,6; à 5 heures 37°,6. Le sang artériel est noir.

Sucre de ce sang, 1 gr. 02.

Mort à 6 h. 1/2.

Autopsie : la plaie cérébrale est *en dehors* du corps strié. Hémorragie sous-méningée assez abondante.

Dans ce cas encore il est certain que pendant *plus d'une demi-heure* la température de la surface du pancréas a été supérieure à celle du rectum et à celle de la *face inférieure* du foie. Je ne prétends pas d'ailleurs que le troisième thermomètre ait indiqué la température réelle de l'organe hépatique lui-même.

IIe Série. — INJECTION DE TOXINE TYPHIQUE

Exp. IV. — *Chien 986*, de chasse, jeune et très vigoureux. Poids : 21 kilos.

A 7 h. 1/4 on lui injecte dans une veine de la patte 1/2 cent. cube par kilo de culture, stérilisée par la chaleur, de bacille typhique. Immédiatement accélération du cœur : T. R. 38°,8. — 7 h. 30 : 38°,6 — 8 h. : 39°. — 8 h. 30 : 39°,4. On installe deux thermomètres l'un dans le rectum et l'autre en contact avec le pancréas.

Heures.	T. R.	T. P.
9 h. 15	39°,3	38°,9
9 h. 30	39°,3	38°,9

On prend alors un thermomètre *extrêmement sensible* et on l'introduit entre les anses intestinales. On constate que la température varie notablement suivant la situation qu'il occupe et que, *d'une manière générale*, elle augmente quand on se rapproche de la colonne vertébrale et du foie. Après avoir fait cette exploration on l'applique exactement contre la surface du pancréas, en l'introduisant dans le sac de caoutchouc qui l'entoure, et on constate nettement que la *température s'abaisse*.

Exp. V. — *Chien 981 (bis)*, vieux. Poids : 19 kilos.

A 8 heures, on injecte dans une veine de la patte près d'un cent. cube par kilo de culture stérilisée de bacille typhique. T. R : 39°,1. — 8 h. 30 : 39°,6. — 10 h. : 40°,5. On installe deux thermomètres, un dans le rectum, l'autre en contact avec le pancréas :

Heures.	T. R.	T. P.
10 h. 30	40°,7	40°,2
10 h. 45	40°,55	40°,1
11 heures.	40°,5	39°,9

A 1 heure, T. R. 39°,6. L'animal est mort le lendemain matin.

Exp. VI. — *Chienne 980 (bis)*. Poids : 16 kilos.

A 8 heures on lui injecte dans une veine de la patte 1/2 cent. cube de culture, stérilisée par la chaleur, de bacille typhique. T. R : 38°,3 — 8 h. 30 : 39°3. — 9 h. 30 : 39°7. — 10 h. : 40°3. A ce moment on installe deux thermomètres, un dans le rectum et l'autre en contact avec le pancréas :

Heures.	T. R.	T. P.
10 h. 30	40°,3	39°,9
10 h. 45	40°,3	39°,9
11 heures.	40°,4	39°,8 vomit.

A 1 heure on installe de nouveau les thermomètres.

Heures.	T. R.	T. P.
1 h. 30	41°,05	40°,55
1 h. 45	40°,8	40°,2
2 heures.	40°,7	39°,9
2 h. 15	40°,5	39°,4
2 h. 30	40°,3	39°,3
2 h. 45	40°,2	39°,3

On remarquera l'écart énorme existant au bénéfice du rectum[1].

1. Cet écart peut s'expliquer par l'énorme congestion qu'il n'est pas rare de rencontrer dans l'intestin sous l'influence de la toxine typhique.

IIIe Série. — INTOXICATION PAR LA COCAINE

EXP. VII. — *Chien 966.* Poids : 28 kilos.

A 9 h. 30, on installe deux thermomètres, l'un dans le rectum et l'autre en contact avec le pancréas :

Heures.	T. R.	T. P.
10 heures.	38°,7	38°,4
10 h. 15	38°,8	38°,5

A ce moment l'observation est interrompue.

On installe de nouveau les deux thermomètres à 1 heure.

Heures.	T. R.	T. P.
1 h. 30	39°,5	39°,3
1 h. 45	39°,2	38°,9
2 heures.	39°,3	38°,9
2 h. 15	39°,2	38°,9.
2 h. 30	39°,1	38°,8

A ce moment, on injecte sous la peau de l'abdomen 0 gr. 20 de chlorhydrate de cocaïne.

Heures.	T. R.	T. P.
3 heures.	39°,1	39°
3 h. 15	38°,8	38°,7
3 h. 30	38°,7	38°,6
3 h. 45	38°,6	38°,6

A ce moment, injection dans une veine de la même quantité de cocaïne, qui est bientôt suivie de raideur générale et de quelques convulsions.

Heures.	T. R.	T. P.
4 heures.	38°,8	38°,4
4 h. 15	39°,2	38°,5
4 h. 30	40°,2	39°,5
4 h. 45	40°,7	40°,3
5 heures.	40°,9	40°,6

Le chien meurt à 6 heures.

Les expériences précédentes sont, comme on voit, très nettes. Dans les trois cas de piqûre du cerveau que j'ai rapportés, la température du pancréas a été, pendant un certain

temps au moins, plus élevée que celle du rectum[1], et l'écart a été assez grand pour qu'aucune erreur ne soit possible. Au contraire, dans les autres expériences se rapportant à des intoxications, je n'ai pas observé une élévation relative de la température du pancréas[2]. Cette différence montre que, dans le cas d'intoxication, le pancréas n'a pas participé à la production de l'hyperthermie d'une manière aussi active que dans le cas de piqûre du cerveau.

1. Ce résultat *n'est pas constant :* dans deux cas que j'ai cru inutile de relater, je ne l'ai pas observé ce phénomène, c'est-à-dire que pendant tout le temps de l'observation la température du rectum a dépassé celle du pancréas.

2. Exceptionnellement cependant j'ai constaté dans deux expériences, que je n'ai pas rapportées ici, une très légère élévation relative de la température du pancréas après une injection de toxine. Dans un prochain travail, je reviendrai sur ces faits.

V

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR LES CAUSES DE MORT APRÈS LIGATURE BRUSQUE DE LA VEINE PORTE

Par MM. J. CASTAIGNE et X. BENDER.

(TRAVAIL DES LABORATOIRES DE M. LE Dr CHAUFFARD A L'HÔPITAL COCHIN ET DE M. LE Dr GILBERT A L'HÔPITAL BROUSSAIS)

La ligature expérimentale de la veine porte fut faite tout d'abord dans le but de rechercher ce que devient la sécrétion biliaire après suppression de l'apport au foie du sang intestinal et splénique. Dès les premières expériences, on s'aperçut que cette ligature n'entraînait pas exclusivement des troubles dans la sécrétion biliaire, mais causait une série de phénomènes graves, très rapidement terminés par la mort. C'est Claude Bernard[1] qui le premier montra que « si l'on fait brusquement la ligature, la mort en est la conséquence inévitable. » En revanche, il prouva que l'occlusion lente peut être effectuée sans que la mort survienne, en raison de la circulation supplémentaire qui s'établit. Mais le fait de la mort rapide après ligature expérimentale brusque de la veine porte reste acquis, et a été constaté par tous les physiologistes qui ont étudié cette question. Par contre, la cause de la mort reste encore très discutée.

Lors de ses premières expériences, Claude Bernard, constatant que le chien succombe en moyenne 1 heure 1/2 ou

1. CLAUDE BERNARD, Ligature de la veine porte (*Leçons sur le diabète*, 1867, p. 176 et suivantes; — *Leçons sur les liquides de l'organisme*, t. II, p. 196).

2 heures après ligature, déclare : « qu'il est singulier que cet animal ait succombé si rapidement et avec des symptômes si bizarres. Cela, dit-il, doit reconnaître une autre cause que la congestion sanguine de l'intestin ». Dans ses leçons sur le diabète, le savant physiologiste fait remarquer que : « l'animal périt en 1/2 heure ou 3/4 d'heure, après ligature faite. Le mécanisme de la mort est facile à comprendre. Tout le sang tend à s'accumuler dans les vaisseaux de l'intestin où les artères l'apportent sans cesse, sans qu'il soit emporté ensuite. Le cerveau et les autres organes deviennent exsangues, et l'animal meurt réellement d'anémie. »

Cette théorie qui attribuait la mort après ligature de la veine porte à l'accumulation du sang dans le tractus gastro-intestinal sembla confirmée par les travaux de Ludwig et Thiry. Ils montrèrent qu'après cette opération la pression artérielle s'abaisse ; que si, au contraire, on relâche la ligature, la tension artérielle redevient normale. Pour eux, cet abaissement de la tension est dû à l'immobilisation d'une grande partie du sang dans les racines de la veine porte. Ils arrivent donc à la même conclusion que Claude Bernard en se servant d'une expérimentation différente.

Au contraire, Hoffmann et Ludwig, qui essayèrent de déterminer la quantité de sang que soustrait à la circulation générale la ligature de la veine porte, et surtout Tappeiner qui continua ces mêmes expériences, arrivèrent à une conclusion opposée à celle de Claude Bernard.

Tappeiner[1] base ses affirmations sur deux ordres de constatations. Il s'assura d'abord de la quantité de sang que renferment les veines afférentes du tronc porte après ligature de ce vaisseau : il trouva que cette quantité représentait environ 16,2 p. 100 de la masse totale du fluide sanguin. Il en conclut qu'il n'était pas probable que cette perte, relativement faible, de sang ne fût suffisante, par elle-même, pour amener la mort. — Il chercha, d'autre part, quels étaient les effets,

1. Tappeiner, Ueber den Zustand des Blutstromes nach Unterbindung der Pfortader (*Arbeiten aus der phys. Anstalt.*, Leipzig, 1873 ; — Analysé *in Revue des sciences médicales*, 1874, p. 53).

sur la tension artérielle, d'une hémorrhagie équivalente. Il put s'assurer ainsi que le système vasculaire s'accommode, sans qu'il y ait abaissement persistant de la tension, d'une perte de sang qui peut égaler jusqu'à 3 p. 100 du poids du corps ; et que, si les animaux ont perdu en liquide sanguin 1,30 p. 100 du poids du corps, quantité qui excède de beaucoup celle que peut soustraire à la circulation la ligature du tronc porte, la pression artérielle remonte rapidement pour atteindre un niveau bien supérieur à celui qui est nécessaire pour l'entretien de la vie. D'après Tappeiner, par conséquent, l'abaissement de la tension artérielle et la mort, qui surviennent après ligature du tronc porte, doivent être attribués à un autre mécanisme qu'à l'accumulation du sang dans les veines afférentes de ce vaisseau.

Nous devons dire que les expériences de Tappeiner ont été légèrement infirmées par un récent travail de MM. Gilbert et Garnier[1]. Opérant sur des lapins et se servant du manomètre métallique de Marey, qui permet à la fois de transmettre les changements de pression à un tambour inscripteur, et de noter la hauteur de la colonne mercurielle, ces auteurs ont observé les différences de pression avant et après avoir interrompu le cours du sang dans la veine porte par l'application d'une pince à forcipressure. En opérant ainsi, ils ont pu se rendre compte que, chaque fois que la pince était mise sur la veine et interrompait totalement le cours du sang, la pression artérielle s'abaissait lentement. Au contraire, quand on retire la pince, la pression remonte d'une manière beaucoup plus rapide, mais souvent n'atteint pas le niveau antérieur. Ils attribuent cet abaissement de la tension à la diminution de l'afflux du sang dans le système artériel.

D'autre part, nos propres expériences, comme nous le verrons plus loin, sont en contradiction avec les premiers résultats observés par Tappeiner, d'après lequel la quantité de sang qui pourrait s'accumuler dans les vaisseaux tributaires de la veine porte atteindrait au plus 2,38 p. 100 du

1. Gilbert et Garnier, *Presse médicale*, janvier 1899.

poids du corps; alors que nous verrons la rate seule contenir 500 cc. de sang, chez un chien pesant 15 kilogrammes. La rate seule en contenait donc 3,33 p. 100 du poids du corps, ce qui est en absolue contradiction avec les expériences citées précédemment.

Ce sont cependant ces expériences de Tappeiner qui ont conduit beaucoup d'auteurs à rejeter l'opinion de Claude Bernard, que l'on trouvait basée sur trop peu de faits expérimentaux, et à admettre l'explication donnée par Schiff[1].

Dès 1861, cet auteur avait soutenu que la ligature de toutes les veines afférentes du foie supprime aussitôt la sécrétion biliaire : il en conclut que les animaux meurent empoisonnés par les éléments générateurs de la bile, ces substances, par leur rétention et leur accumulation, intoxiquant rapidement l'organisme. Il essaya de démontrer l'existence de ces produits toxiques, en prenant du sang dans le cœur droit d'un chien qui a succombé après ligature de la veine porte, et en l'injectant dans le sac lymphatique d'une grenouille privée de foie. Il déterminait ainsi des phénomènes d'empoisonnement : ralentissement de la circulation, perte des réflexes et mort plus ou moins rapide. En injectant du sang normal il n'observait aucun phénomène analogue.

Lautenbach[2], reprenant les mêmes expériences, injecta du sang de chien ayant succombé après ligature de la veine porte et vit les grenouilles mourir en deux ou trois heures.

Le professeur Jaccoud[3] accepte les conclusions de Schiff et de Lautenbach. Pour lui, « l'oblitération totale et soudaine du système porte supprime instantanément la production de la bile, et les animaux meurent empoisonnés par les éléments générateurs de ce liquide, tout comme après l'extirpation des reins ils meurent empoisonnés par les matériaux de l'urine ».

M. Netter[4] accepte également cette théorie, en la modifiant

1. Schiff, *Neuere Schweizerische Zeitschrift für Heilkunde*, 1862; — *Rev méd. de la Suisse romande*, 1881.
2. Lautenbach, *Philadelphia medical Times*, 1877.
3. Jaccoud, *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques* (Article *Bile*).
4. Netter, *Arch. gén. de méd.*, 1884.

cependant. Pour lui, la mort est due à l'accumulation dans le sang de poisons intestinaux que ne peut transformer le foie.

Depuis lors il est classique de dire qu'après la ligature de la veine porte, les animaux meurent par suite d'*insuffisance hépatique :* ce qui signifie qu'ils sont empoisonnés par les éléments générateurs de la bile, qui ne se forme plus; et par les substances toxiques gastro-intestinales, sur lesquelles ne peut plus agir la cellule hépatique.

Disons cependant qu'une voix très autorisée, celle de M. Roger[1], s'est élevée contre cette théorie qu'il considère, tout au moins, comme trop exclusive. Il rejette l'opinion de Schiff en disant que, d'une part, il n'est pas prouvé que la ligature de la veine porte supprime complètement la sécrétion biliaire, et que d'autre part, même en admettant que tous les principes de la bile soient retenus, ce n'est pas en une heure ou deux qu'ils pourraient s'accumuler en quantité suffisante pour tuer l'animal. Il a montré en effet « qu'il faut 8 à 10 heures pour que le foie sécrète une quantité de bile capable de tuer l'économie. Ce chiffre s'applique à la bile telle qu'elle est sécrétée; mais ce qui s'accumule, ce n'est pas la bile, ce sont les éléments de cette sécrétion, et il faudrait démontrer que ceux-ci sont aussi toxiques que la bile elle-même. Enfin, l'émonction rénale doit encore protéger l'organisme en éliminant une partie des matières toxiques qui auraient dû constituer la bile. Le chiffre de huit à dix heures est donc beaucoup trop faible, et pourtant la mort survient en deux ou trois heures, voire une demi-heure chez le chien. »

Quant à l'interprétation de M. Netter, sur l'origine intestinale du poison qui s'accumule après ligature de la veine porte, M. Roger lui fait une objection capitale : « En supposant, dit-il, que l'absorption ne soit pas troublée, le poison ne pourrait guère passer dans la circulation générale, puisque la voie afférente est fermée; à moins d'admettre qu'il remonte contre le courant sanguin, ce qui est peu compréhensible. »

1. Roger, Action du foie sur les poisons (*Thèse* de Paris, 1887); — Physiologie normale et pathologique du foie (*Encyclopédie Léauté*).

La fistule d'Eck, pratiquée par Stolnikow[1] et surtout par Hahn, Massen, Nencki et Pawlow[2], montre bien que la mort n'est pas due à l'accumulation, dans l'organisme, de poisons intestinaux que la cellule hépatique n'a pas pu modifier. Les chiens ainsi mis en expérience peuvent survivre pendant plusieurs semaines, et cependant le sang venant de l'intestin se jette directement dans la circulation générale sans passer par le foie.

A l'heure actuelle, on ne peut donc pas admettre comme démontrées la théorie de Schiff ni celle de Netter, au sujet des causes de la mort après ligature brusque de la veine porte ; mais, comme le fait remarquer M. Roger : « Tous ces faits contradictoires ne permettent guère une conclusion positive. » En effet, cet auteur repousse également la théorie de Claude Bernard, en se basant sur ce fait que, d'après lui, les symptômes qui suivent la ligature de la veine porte ne ressemblent nullement à ceux que détermine une hémorrhagie abondante ; en se basant d'ailleurs aussi sur les expériences de Tappeiner, qu'il cite comme probantes et comme « devant porter un coup mortel à la théorie de la congestion intestinale ». Quant à savoir quelle est la cause de la mort, M. Roger déclare qu'il l'ignore, « nous avons, dit-il, battu en brèche toutes les théories : nous nous garderons bien d'en proposer une nouvelle ».

C'est en présence de ces incertitudes et de ces contradictions que nous avons cherché à résoudre cette question par une série d'expériences que nous avons graduées de la façon suivante :

I

Dans une première série d'expériences, nous avons cherché à voir comment mouraient les animaux auxquels on lie la veine porte, quels symptômes ils présentaient avant

1. Stolnikow, *Archiv für die gesammte Physiologie*, Bd. XXVIII.
2. Hahn, Massen, Nencki et Pawlow, La fistule d'Eck de la veine cave à la veine porte et ses conséquences pour l'organisme (*Archives des sciences biologiques de Saint-Pétersbourg*, t. I, n° 4, 1892).

la mort, et quelles lésions macroscopiques on rencontrait à l'autopsie.

1° *Manuel opératoire de la ligature de la veine porte.* — Disons tout d'abord que, dans ces expériences, il est absolument nécessaire de faire porter la ligature sur le tronc même de la veine porte, si l'on tient à avoir des résultats exactement comparables entre eux. Il est évident que si, en plaçant le fil, on laisse échapper une veine se rendant au foie, il existe de ce fait une cause d'erreur qui pourrait, peut-être, expliquer les chiffres obtenus par les expérimentateurs.

Claude Bernard dit que les chiens meurent au bout d'une demi-heure ou de trois quarts d'heure ; ce sont également les chiffres donnés par Oré[1], Gintrac[2], et Chassagne[3], d'après lesquels les animaux meurent en moins d'une heure.

Schiff donne comme limite de 45 à 68 minutes. M. Roger a vu des chiens survivre plus de trois heures, et ces chiffres extrêmes ont été signalés par quelques autres expérimentateurs. Sans vouloir incriminer le manuel opératoire suivi par ces physiologistes, nous croyons pouvoir dire que deux causes surtout influent sur le degré de survie. Tout d'abord, c'est la congestion intestinale antérieure à l'opération : c'est ainsi que Claude Bernard avait bien noté que les animaux opérés en pleine digestion succombaient plus vite; d'où le précepte de n'expérimenter que sur des chiens mis à jeun depuis la veille. La seconde cause de variabilité dans les résultats, provient d'une disposition veineuse que nous avons signalée et décrite, et qui permet, si l'on n'est pas prévenu, de ne pas prendre dans la ligature une veine volumineuse venant du pancréas et du duodénum.

Dans leur anatomie du chien, Ellenberger et Baum[4] disent que la veine porte résulte de la réunion de la veine splénique, de la veine stomachique et des mésentériques. Le tronc qui en résulte se dirige en haut et en arrière vers

1. Oré, Oblitération de la veine porte (*Académie des sciences*, 1856).
2. Gintrac, Observations et recherches sur l'oblitération de la veine porte (*Thèse* de Bordeaux, 1856).
3. Chassagne, Ligature de la veine porte (*Thèse* de Strasbourg, 1860).
4. Ellenberger et Baum, *Anatomie du chien*.

le hile du foie, au niveau duquel il se divise en 3 ou 5 branches, suivant le nombre des lobes hépatiques. Un peu avant de pénétrer dans le foie, ajoutent-ils, le tronc porte reçoit un certain nombre de veines pancréatiques.

Nous avons étudié avec soin cette région sur plusieurs chiens, et nous pouvons dire que la disposition la plus habituellement rencontrée est la suivante : le tronc de la veine porte, une fois constitué, ne reçoit que dans un petit nombre de cas plusieurs veines pancréatiques. Ce que l'on trouve le plus souvent, c'est une grosse veine qui résume la circulation du duodénum et du pancréas. Cette veine chemine à peu près horizontalement de gauche à droite, et vient se jeter à un niveau variable dans le tronc principal. Dans certains cas, cette veine se jette dans le tronc porte, très près du point où celui-ci s'enfonce dans le foie, et il est très facile alors de placer la ligature au-dessous d'elle. C'est une cause d'erreur à laquelle nous n'avons pas pu échapper, dans une de nos expériences, bien que nous fussions prévenus. On comprendra facilement l'importance de cette faute opératoire : en effet, ce vaisseau est assez volumineux pour permettre au sang accumulé dans le tractus gastro-intestinal de se déverser en partie dans le foie, et, de ce fait, une survie plus ou moins considérable peut être obtenue, qui fausse absolument les résultats de l'expérience.

Voici le procédé que nous avons employé pour lier la veine porte. Nous nous sommes arrêtés, en dernier lieu, à une incision médiane sus-ombilicale. C'est celle qui amène le moins de délabrements et réduit au minimum l'hémorrhagie pariétale. On reconnaît facilement l'estomac et le duodénum. En réclinant la première portion du duodénum, en entraînant en même temps le pancréas, on aperçoit le tronc de la veine porte ; on dénude la veine et on la suit attentivement de bas en haut pour découvrir la veine duodéno-pancréatique. Quand on opère sur des chiens en pleine digestion, on est gêné par les chylifères qui sont très nombreux et très volumineux. Ils sont particulièrement abondants au niveau de la veine duodéno-pancréatique, et leur section laisse écouler en abondance du chyle, qui gêne dans une

certaine mesure l'opérateur, en masquant la vue du vaisseau.

Quand on est bien certain d'être au-dessus de la veine duodéno-pancréatique, on passe sous la veine porte une soie assez forte, à l'aide d'une aiguille mousse recourbée, et il ne reste plus qu'à serrer le fil et à refermer la paroi.

2° *Phénomènes observés après ligature de la veine porte.* — Nous avons été frappés, dans toutes nos expériences, par ce fait que les animaux meurent absolument comme si on les saignait. Ils présentent une décoloration progressive des muqueuses facilement explorables (de la langue, du palais, etc.). Leur mort est précédée de spasmes respiratoires brusques et violents, tout à fait analogues à ceux des animaux saignés à blanc. Enfin, si, dans les derniers instants de la vie, alors que les systoles cardiaques sont très intenses, on coupe une artère périphérique, il n'en sort pas de sang.

A l'autopsie on est frappé par le contraste qui existe entre la cavité thoracique et la cavité abdominale. Dans la cavité thoracique, les organes sont exsangues, les poumons sont blancs, comme lavés. Le cœur, qui est mort en systole, les gros vaisseaux ne contiennent pas de sang. Dans la cavité abdominale au contraire, tous les organes appartenant au tractus gastro-intestinal, sauf le foie, sont extrêmement congestionnés ; tandis que les reins, cachés derrière la masse intestinale, sont pâles comme les organes de la cavité thoracique.

L'estomac est très dilaté. Ses parois sont sillonnées de petites veines bleuâtres qui donnent à sa face péritonéale un aspect irisé. Au niveau de ses courbures les veines atteignent le volume d'une grosse plume d'oie, quelquefois même davantage. Tout le tractus intestinal, sauf les dernières parties du gros intestin, présente une couleur violacée et même noirâtre.

Au niveau du mésentère et des différents mésos, se voient de grosses veines gorgées de sang. Si l'on fait une section des anses intestinales ou de la paroi stomacale, on voit que l'épaisseur de ces parois est plus que doublée de volume, ce qui est dû à une infiltration sanguine qui disso-

cie toutes les parties constituantes de l'intestin. Le sang, d'ailleurs, s'est épanché dans la cavité gastro-intestinale, quelquefois en telle abondance, que dans les instants qui précèdent la mort, l'animal en rend par vomissements ou dans ses selles. D'ailleurs, l'évacuation plus ou moins abondante de selles, hémorrhagiques ou non, fait partie des symptômes constants qui suivent la ligature de la veine porte.

La rate est énorme, atteignant des dimensions 4 ou 5 fois plus considérables que son volume normal. Elle est d'une coloration noir foncé. Au niveau de son hile, toutes les veines qui en partent sont extrêmement dilatées, atteignant quelquefois le volume du petit doigt. Si l'on coupe ces veines, le sang s'écoule avec abondance, diminuant d'autant le volume de l'organe, qui reste cependant toujours bien supérieur à celui d'une rate ordinaire.

Le pancréas est légèrement congestionné, un peu augmenté de volume, mais n'atteignant jamais une dimension double de la normale.

Quant au foie, il est pâle. Sur la coupe, il ne s'écoule pas de sang. Il est absolument comparable comme aspect aux poumons et aux reins.

Cette simple constatation des symptômes qui suivent la ligature de la veine porte, rapprochée de l'état nécroscopique des organes, nous semble indiquer que la mort, à la suite de la ligature de ce vaisseau, survient par ce fait que tout le sang s'accumule dans la circulation porte, ce qui équivaut en somme à une saignée totale de l'animal. Tous les phénomènes observés plaident en faveur de cette théorie. D'abord l'animal meurt exsangue et avec tous les symptômes survenant chez un chien que l'on saigne à blanc. Au moment de la mort, la section d'une artère ne permet plus l'écoulement du sang. A l'autopsie, enfin, tous les organes autres que ceux qui sont tributaires de la veine porte sont privés de sang. Il semble donc que ce soit cette anémie totale qui ait entraîné la mort.

D'autre part, tous les organes dépendant de cette veine sont extrêmement congestionnés. Les parois de l'intestin, la cavité gastro-intestinale, la rate (qui, à elle seule, conte-

nait plus d'un demi-litre de sang dans certaines de nos expériences), semblent être le refuge dans lequel s'est accumulé tout le sang qui n'existe plus dans le reste de l'organisme. L'interprétation des faits nous semble donc très simple. A la suite de la ligature de la veine porte, le sang s'accumule dans tous les organes commandés par cette circulation, puis, à chaque systole, le cœur envoie dans les artères répondant aux veines du système porte une certaine quantité de sang; si bien qu'au bout d'un laps de temps relativement très court, tout le sang s'étant accumulé dans le tube gastro-intestinal et la rate, l'animal meurt comme s'il avait été saigné à blanc.

De ces seules expériences, on pouvait donc, ce nous semble, conclure que le mécanisme de la mort, après ligature de la veine porte, est absolument analogue à celui d'une saignée; mais en raison des discussions qui ont eu lieu à ce sujet et des diverses théories qui ont été soutenues, nous avons cherché à accumuler les preuves établissant que c'est bien par spoliation sanguine, et non par insuffisance hépatique, que meurent les animaux auxquels on a lié la veine porte. Nous avons tenté dans ce sens une double série d'expériences qui nous ont semblé commandées par la logique.

Nous nous sommes tenu le raisonnement suivant: s'il est vrai que les animaux auxquels on a lié la veine porte meurent du fait de l'accumulation du sang dans le tractus gastro-intestinal, on devra s'opposer à la mort, ou tout au moins la retarder par deux procédés: ou bien en empêchant l'accès du sang dans les organes tributaires du système porte, ou bien en augmentant la masse sanguine par une transfusion.

II

Le procédé idéal pour empêcher l'accumulation du sang dans les organes tributaires du système porte, eût été de lier isolément chacune des artères se rendant à ces organes, par conséquent, la splénique, la coronaire stomachique, les mésentériques, etc. ; mais, pratiquement, ce procédé était très difficile à employer. La ligature des artères nécessitait une

série d'opérations délicates, et d'ailleurs, même après avoir lié les trois ou quatre principaux gros troncs, on aurait pu craindre que l'afflux du sang artériel continuât cependant par les anastomoses.

Pour remédier à ces inconvénients, nous avons résolu de pratiquer la ligature de l'aorte au-dessus du tronc cœliaque. De cette façon nous étions absolument sûrs d'empêcher tout afflux du sang artériel dans les organes de l'abdomen. Cette opération cependant pouvait prêter à certaines objections. Il était évident que cette ligature, à elle seule, devait entraîner des troubles organiques et des lésions capables de produire la mort dans des délais fort courts. Nous ne devions donc pas faire entrer en ligne de compte les symptômes observés après double ligature de l'aorte et de la veine porte, comme se rapportant aux seuls effets de la ligature de cette dernière. Telle n'était pas d'ailleurs notre pensée, le seul but que nous nous proposions étant de savoir si les chiens auxquels on a lié simultanément les deux vaisseaux vivent plus longtemps que ceux auxquels on a simplement lié la veine porte. Or, tel fut en effet le résultat de nos expériences.

Sur un premier lot de chiens, nous fîmes la ligature isolée de l'aorte afin de nous bien rendre compte de ses effets. A la suite de cette opération, l'animal, sorti du sommeil chloroformique, est paralysé de ses pattes de derrière. Il pousse des cris plaintifs, quelquefois même de véritables hurlements, en portant sa tête vers son extrémité postérieure qui semble le siège de ses douleurs. Ces crises douloureuses ne sont pas, d'ailleurs, permanentes; elles reviennent par accès entre lesquels l'animal circule en traînant péniblement son train postérieur; puis il est de nouveau immobilisé par une crise douloureuse. C'est ainsi qu'est caractérisée toute la première phase qui suit immédiatement la ligature de l'aorte. Ces phénomènes durent environ 3 heures et c'est dans le courant de la quatrième heure que survient la phase terminale. Elle est caractérisée par des crises convulsives qui ont remplacé les paroxysmes douloureux. Ce nouvel état est annoncé par une raideur particulière du train antérieur, qui débute très rapidement après l'opération, mais qui n'est

pas permanente, puisqu'elle ne s'oppose pas à la marche de l'animal.

Quand les crises convulsives vont apparaître, cette raideur s'accentue. Dans un premier stade, l'animal présente du côté de sa gueule, surtout de ses paupières et de ses lèvres, une série de mouvements convulsifs. Dans un deuxième stade, véritablement tonique, la raideur est généralisée à la gueule, au cou et au train antérieur. Enfin, dans un troisième stade, clonique, le chien est agité d'une série de mouvements convulsifs. La tête se rejette d'abord en arrière, les muscles masticateurs se contractent violemment et frappent fortement les maxillaires l'un contre l'autre. Le train antérieur est animé d'une série de mouvements ressemblant à ceux que le chien ferait pour galoper. Le train postérieur est agité de secousses saccadées qui ne sont que la transmission des convulsions du train antérieur; il se comporte comme un corps inerte quelconque qui aurait été attaché à la partie convulsée du chien. Après cette crise, l'animal fatigué reste étendu sur le côté, conservant une raideur marquée du train antérieur et de la nuque.

Ces crises ainsi caractérisées se répètent d'abord environ toutes les 10 minutes, puis se rapprochent, et, le plus souvent, c'est au milieu de l'une d'entre elles que l'animal meurt. Cette seconde phase dure à peu près une heure. Il s'agit donc là d'un tableau clinique ne ressemblant nullement à celui que nous avons décrit comme consécutif à la ligature de la veine porte.

Restait à savoir si, en faisant simultanément la ligature de l'aorte et de la veine porte, on aurait les symptômes observés à la suite de l'une ou de l'autre de ces opérations, ou si, au contraire, on aurait un nouveau tableau morbide.

Si la théorie, qui veut que les chiens auxquels on lie la veine porte meurent d'insuffisance hépatique, est vraie, il est de toute évidence que dans le cas de ligature surajoutée de l'aorte, la mort devrait survenir beaucoup plus vite encore, puisque le foie est privé non seulement de son sang veineux, mais encore de son sang artériel. Si l'on suppose, au contraire, que la mort survient par spoliation sanguine,

à la suite de la ligature de la veine porte, il était vraisemblable qu'en liant les deux vaisseaux, la mort arriverait comme si l'on avait lié seulement l'aorte, puisqu'on s'oppose à l'accumulation du sang dans les organes abdominaux.

Or, chez les chiens auxquels nous avons lié simultanément l'aorte et la veine porte, la mort s'est toujours produite plus tardivement que chez les animaux ayant subi la ligature seule de la veine porte. Les accidents terminaux n'ont, dans aucun cas, ressemblé à ceux que produisent les saignées à blanc, et que nous avons retrouvés dans notre première série d'expériences. Toujours, au contraire, le tableau clinique a évolué en deux phases : la première, douloureuse, durant environ 3 heures; la deuxième, convulsive, durant à peu près 1 heure. Décrire en détail les symptômes présentés pendant ces deux phases ne serait que répéter ceux que nous avons signalés après ligature simple de l'aorte.

Nous croyons donc pouvoir conclure de cette seconde série d'expériences que la mort, dans les cas où on lie la veine porte, ne survient pas par insuffisance hépatique, puisque la ligature simultanée de l'aorte amène une survie, alors qu'elle augmente certainement les causes de cette insuffisance. Au contraire, il nous semble logique de supposer que la théorie de la spoliation sanguine est plus exacte, puisque la ligature de l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, en empêchant l'accumulation du sang dans les organes abdominaux, permet une certaine survie.

Mais cependant, comme cette survie n'est pas très considérable (étant donnée la gravité de la ligature de l'aorte), nous avons cherché à établir la réalité de la théorie de la spoliation sanguine par une autre série d'expériences.

III

Si la mort des animaux survient par anémie consécutive à l'accumulation du sang dans les organes abdominaux, nous devrions pouvoir prolonger l'existence des chiens auxquels on lie la veine porte, en augmentant leur masse san-

guine soit par des injections salines, soit par transfusion du sang en nature.

Les injections de sérum artificiel nous ont donné des résultats tout à fait probants.

Quand, après avoir lié la veine porte, on introduit dans la veine fémorale la canule d'un appareil à injections intraveineuses et qu'on pousse progressivement le liquide, on est frappé tout d'abord par la rapidité avec laquelle, malgré sa faible pression, le liquide passe dans le système veineux de l'animal; ce qui semble bien prouver que la tension sanguine est faible dans la circulation générale.

Si l'on continue cette injection graduelle d'eau salée, on peut par ce procédé augmenter d'une heure ou deux la survie de l'animal, mais il arrive cependant un moment où les symptômes terminaux se présentent d'une façon absolument analogue à ceux qu'on rencontre chez les chiens de notre première série d'expériences; c'est-à-dire décoloration graduelle des muqueuses, anhélation, spasmes respiratoires et mort. Si l'on fait immédiatement l'autopsie, les constatations nécroscopiques sont identiques à celles observées chez cette même série de chiens, avec cette différence cependant que le cœur et les vaisseaux de la circulation générale ne sont plus vides de tout liquide. On y trouve une sérosité faiblement colorée et très peu riche en globules. Il est évident que les animaux sont morts parce que le liquide qui remplace leur sang ne contient plus suffisamment d'hématies. Ce serait peut-être même un procédé expérimental intéressant pour se rendre compte du nombre minimum de globules rouges compatible avec l'existence.

La seconde constatation nécroscopique un peu particulière consiste en ce fait que les organes tributaires de la veine porte sont encore plus congestionnés que dans les expériences relatées plus haut, en raison de la grande quantité de liquide qui s'est mélangé au sang circulant et est venu s'emprisonner dans ces organes.

La transfusion du sang en nature donne lieu à des résultats tout à fait comparables au point de vue de la survie : différents pour certains résultats nécroscopiques, en ce sens

que le cœur et les vaisseaux sont absolument vides de sang; semblables au contraire pour les organes abdominaux qui sont encore plus gorgés de sang, donnant lieu à des hémorrhagies assez abondantes par la voie buccale et anale.

Mais le point intéressant de ces transfusions sanguines est qu'elles prouvent d'une façon palpable que les chiens meurent bien d'hémorrhagie après ligature de la veine porte. En effet, si l'on transfuse le sang d'un chien qui a reçu une injection intra-veineuse de peptone de Witte, à un autre chien auquel la veine porte a été liée, on assiste à un phénomène intéressant et qui confirme bien la théorie de la spoliation sanguine : la survie du chien qui reçoit le sang est notablement augmentée, mais qu'il ne vivra que tant que l'animal qui procure ce sang pourra lui en fournir. Que se passe-t-il, en effet? L'animal auquel on a lié la veine porte, dans toute la première partie de l'expérience, ne présente aucun des symptômes qu'on est habitué à rencontrer. C'est au contraire le chien qui donne le sang et dont la circulation porte est libre qui présente tous ces signes. Ses muqueuses se décolorent; il présente une série de bâillements, de spasmes respiratoires convulsifs, et il meurt. Peu de temps après, l'autre chien, qui ne reçoit plus de sang, est pris des mêmes symptômes, que nous connaissons, et qui avaient été simplement retardés par la transfusion sanguine.

En agissant ainsi, on fait mourir deux chiens avec des symptômes tout à fait analogues par la ligature d'une seule veine porte.

CONCLUSIONS

Il ressort, en somme, des expériences que nous avons faites sur le chien, qu'il est inutile de faire intervenir l'insuffisance hépatique pour expliquer la mort rapide à la suite de la ligature brusque de la veine porte, puisque la quantité du sang accumulé dans les organes tributaires de ce système entraîne une anémie suffisante, à elle seule, pour tuer l'animal.

Les expériences et les critiques de M. Roger avaient déjà bien montré que la théorie de Schiff et de Netter était peu admissible. — Il semble peu probable que la bile résorbée puisse empoisonner si rapidement et si sûrement l'organisme. On comprend difficilement aussi comment des poisons, formés dans l'intestin, pourraient intoxiquer l'animal, puisqu'on a lié la veine porte et empêché ainsi ces produits nocifs de se disséminer dans la circulation générale.

Nous nous sommes appliqués, pour notre part, à montrer la réalité de la théorie de la spoliation sanguine, entrevue par Claude Bernard, mais battue en brèche par les physiologistes qui discutèrent après lui la question.

La réalité de cette théorie ressort pour nous des arguments suivants :

1° Les symptômes observés après la ligature sont absolument ceux que l'on constate chez un animal saigné à blanc;

2° Les résultats de l'autopsie plaident en faveur de cette même théorie. Ils permettent de constater l'anémie des organes qui dépendent de la circulation générale, et l'hyperémie de ceux qui sont tributaires de la circulation porte. Tappeiner disait que le sang contenu dans ces derniers organes est en quantité insuffisante pour que sa perte ait entraîné la mort. Nous avons montré que, non seulement l'intestin, mais encore et surtout la rate, pouvaient contenir des quantités considérables du sang, dont la perte est plus que suffisante pour expliquer l'anémie mortelle;

3° La ligature de l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, faite en même temps que celle de la veine porte, permet aux chiens une survie supérieure à celle qu'ils ont après ligature isolée du tronc porte. Le fait ne se comprendrait pas en admettant la théorie qui explique la mort par insuffisance hépatique; ne devrait-on pas produire encore plus sûrement cette insuffisance en empêchant l'apport du sang par les artères hépatiques? — et cependant, en ce faisant, on augmente la survie. Au contraire, ce résultat, obtenu par ligature de l'aorte, s'explique très bien si l'on admet la

théorie de la spoliation sanguine : en s'opposant à l'accumulation du sang dans le système porte par ligature des artères afférentes, on s'oppose de ce fait à l'anémie brusque, ce qui explique la survie de l'animal en expérience, la mort n'arrivant pas plus vite qu'après la ligature isolée de l'aorte;

4° La transfusion de sang et de sérum artificiel, chez les animaux auxquels on a lié la veine porte, prolonge leur existence, ce qui concorde très bien avec la théorie de la spoliation sanguine. Les chiens survivent pendant quelques heures parce qu'en augmentant leur masse sanguine on s'oppose à l'anémie mortelle.

Nous croyons donc pouvoir affirmer que, chez le chien, la mort, après ligature brusque du tronc de la veine porte, est due à la spoliation sanguine causée par l'accumulation du sang dans les vaisseaux et les organes tributaires de cette veine.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — *Ligature de la veine porte : mort en 50 minutes.* Chien de forte taille.

Anesthésie : Injection sous-cutanée de la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Laparotomie médiane et incision perpendiculaire du côté droit. On atteint facilement le pédicule hépatique et on lie d'un seul coup les éléments du pédicule (veine, artère, cholédoque).

2 heures. Après la ligature de la veine porte l'animal reste inerte et immobile, en poussant seulement par instants de petits cris plaintifs. Il respire régulièrement et les contractions cardiaques sont régulières et énergiques.

Mais au bout de très peu de temps on s'aperçoit que les muqueuses de la bouche, de la langue et du palais commencent à se décolorer, et cette décoloration augmente progressivement à mesure que le temps s'écoule.

Au bout de peu de temps, le ventre, qui était souple au moment de la ligature, devient plus résistant et dur à la pression. La rate est perceptible à la palpation. L'animal reste alors dans le même état et sans présenter de phénomènes nouveaux jusqu'à 2 h. 35.

A ce moment il est pris de bâillements répétés et de spasmes respiratoires violents : la respiration se ralentit progressivement; le cœur bat toujours énergiquement; la fréquence des pulsations est notablement augmentée. Les muqueuses sont absolument décolorées : l'animal reste inerte et sans faire le moindre mouvement. On note une éva-

cuation abondante de matières fécales légèrement teintées de sang.

2 h. 45. Les spasmes respiratoires deviennent extrêmement violents. Les mouvements respiratoires se ralentissent progressivement; puis le cœur se ralentit à son tour et s'arrête.

Mort à 2 h. 50.

Dix minutes avant la mort de l'animal on a sectionné l'artère fémorale et il ne s'est pas écoulé une seule goutte de sang.

La survie opératoire a donc été de 50 minutes.

Autopsie. — La cavité péritonéale ne contient pas de liquide : la ligature a intéressé la veine au-dessus du tronc duodéno-pancréatique.

Intestin. — L'intestin est extrêmement congestionné, violacé, noirâtre par places. Le revêtement péritonéal présente de nombreux foyers ecchymotiques. Les veines qui sillonnent le mésentère sont extrêmement dilatées, flexueuses, atteignant le volume d'une plume d'oie et même plus. La partie inférieure de l'intestin (côlon descendant, rectum) est notablement moins congestionnée.

En ouvrant l'intestin, on constate que les parois sont beaucoup augmentées d'épaisseur. La muqueuse est tuméfiée, boursouflée, noirâtre. A la section il s'écoule une quantité abondante de sang. On constate que la cavité intestinale renferme une certaine quantité de sang qui a transsudé à travers les parois.

Estomac. — L'estomac est extrêmement dilaté et descend beaucoup plus bas que l'ombilic. La surface péritonéale est d'une couleur violet foncé : elle est sillonnée par de grosses veines très dilatées. Le calibre des veinules terminales est considérablement accru et elles dessinent des arborisations bleuâtres. Le long de la petite et de la grande courbure on trouve d'énormes veines atteignant le volume d'un crayon.

A la coupe on voit que les parois sont très épaissies : il s'écoule beaucoup de sang. La muqueuse est soulevée par de très grosses veines présentant une disposition irrégulièrement polygonale. La surface est noirâtre et renferme une assez grande quantité de sang.

Rate. — La rate est *énorme*. Ses dimensions sont quadruplées environ. Elle a une couleur brun violacé; ecchymotique par places : les veines qui en partent sont très dilatées. Cette augmentation de volume de la rate est le phénomène qui nous a le plus surpris. En faisant une coupe de l'organe, il s'écoule une quantité de sang que nous évaluons à 400 où 500 cm. cubes. A mesure que le sang s'écoule, la rate diminue de volume mais ne revient pas, à beaucoup près, à ses dimensions primitives.

Pancréas. — Le pancréas est légèrement augmenté de volume et assez fortement congestionné. A la coupe il s'écoule un peu de sang et la surface de section est rouge foncé. Mais cela ne peut être comparé en rien à ce que nous avons constaté pour la rate.

Foie. — Coloration brun pâle. A la section il ne s'écoule pas de sang.

Reins. — A la coupe ils sont pâles, décolorés comme si on les avait lavés.

Poumons. — Ils sont très pâles, véritablement exsangues.

Cœur. — Mort en systole.

Les cavités ne renferment pas de sang.

Obs. II. — *Ligature de la veine porte : mort en 55 minutes.* Chien de forte taille.

Anesthésie : Injection sous-cutanée de la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Laparotomie médiane. Le pédicule hépatique est facilement atteint. La veine porte est isolée et liée au niveau de sa division (2 h. 15).

2 h. 20. L'animal a pris très peu de chloroforme et, après sa ligature faite, il reste immobile et muet. La respiration est ample et régulière. Les battements du cœur sont énergiques aussi et réguliers.

2 h. 30. Les muqueuses de la langue et de la bouche se décolorent rapidement; la respiration est un peu plus rapide. Le chien s'agite légèrement et pousse quelques cris plaintifs.

2 h. 40. Les muqueuses sont très décolorées : la rate est accessible à la palpation. L'abdomen de l'animal est augmenté de volume et résistant à la pression. L'animal urine et évacue des matières qui ne sont pas teintées de sang.

2 h. 50. La décoloration des muqueuses est absolue. La respiration est haletante; le cœur bat très rapidement, mais toujours énergiquement. L'animal pousse à plusieurs reprises des cris de douleur : il évacue à nouveaux des matières fécales qui, cette fois, sont colorées par du sang noir.

3 heures. La respiration devient de plus en plus rapide. L'animal est pris de spasmes respiratoires violents et de bâillements répétés; il est absolument inerte et pousse seulement par instants de faibles gémissements.

3 h. 10. Les spasmes respiratoires deviennent de plus en plus violents; la respiration se ralentit notablement, les battements cardiaques également : un filet de sang s'écoule par les narines de l'animal qui est fixé sur une table, la tête rejetée en arrière.

3 h. 12. L'animal est mourant. La respiration est extrêmement ralentie, on n'observe que par intervalles de violentes inspirations.

Le cœur se ralentit à son tour et le chien meurt à 3 h. 15 sans phénomènes nouveaux.

Autopsie. — L'autopsie est faite quelques minutes après la mort. On peut vérifier que la ligature a bien porté sur le tronc de la veine porte.

Péritoine. — La cavité péritonéale contient un peu de sang qui paraît provenir des vaisseaux de la paroi, coupés en faisant l'incision abdominale. Les viscères apparaissent extrêmement congestionnés.

Estomac. — Il est très dilaté et violacé. Les veines dessinent des arborisations sur la face péritonéale. Les gros troncs collecteurs qui longent les courbures sont gorgés de sang, et du volume d'une plume d'oie.

A la section, les parois gastriques se montrent très épaissies et injectées de sang. La muqueuse est boursouflée, soulevée par de gros troncs veineux; par places on rencontre de véritables foyers hémorrhagiques.

La cavité de l'estomac contient une assez grande quantité de sang et, en ouvrant l'œsophage, on se rend compte que le sang, en remontant dans le conduit, est venu s'écouler par les fosses nasales, causant ainsi l'épistaxis qui nous avait intrigués dans le cours de l'expérience.

Intestin. — L'intestin est dilaté, cyanosé, noirâtre; les veines mésentériques sont gorgées de sang et très volumineuses.

A la coupe, la paroi est épaissie; le sang s'écoule en abondance. Du sang a transsudé en assez grande quantité dans la cavité intestinale, colorant les matières qui y sont contenues.

Seule la partie terminale du gros intestin est beaucoup moins congestionnée, et présente, à peu près, sa coloration normale.

Rate. — Elle est noire, extrêmement distendue : atteignant environ le triple de son volume normal. Les veines spléniques sont énormes.

En coupant la rate il s'écoule une quantité de sang qu'on peut évaluer à 300 ou 350 grammes.

Pancréas. — La glande est rougeâtre, mais beaucoup moins congestionnée que la rate.

A la coupe, le parenchyme apparaît cependant assez fortement infiltré de sang. Le volume du pancréas paraît à peu près normal.

Foie. — Le foie est de volume normal, de couleur brun clair. A la coupe il ne s'écoule pas de sang.

Reins. — Ne présentent pas d'autres caractères qu'une pâleur marquée de la surface de section.

Poumons. — Ils sont pâles et anémiés, paraissent lavés.

Cœur. — Mort en systole. Le ventricule gauche ne contient pas de sang. Il y a un peu de sang dans le ventricule droit.

Obs. III. — *Ligature de la veine porte : mort en 1 h. 5.* Chien de taille moyenne : assez vigoureux.

Anesthésie : Injection sous-cutanée de la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Incision parallèle au rebord costal du côté droit : la veine porte est atteinte, isolée, et liée aussi haut que possible.

3 heures. L'animal reste inerte, respirant légèrement et régulièrement. Les battements cardiaques sont réguliers et énergiques.

3 h. 10. Les muqueuses de la langue, du palais, de la gueule, commencent à se décolorer notablement. L'animal pousse par intervalles de petits cris plaintifs.

3 h. 20. On constate une accélération considérable de la respiration qui est courte et haletante. Le cœur continue à battre régulièrement, mais les battements sont plus rapides. Les muqueuses se décolorent de plus en plus. La rate est accessible à la palpation.

3 h. 30. Le chien urine et évacue des matières teintées de sang; la respiration est toujours très rapide, le cœur bat un peu irrégulièrement mais toujours avec force. L'animal est absolument inerte et ne réagit plus.

Il reste dans le même état jusqu'à 3 h. 50.

3 h 50. Les spasmes respiratoires apparaissent à ce moment, accompagnés de larges bâillements, et persistent sans discontinuer jusqu'à la fin.

4 heures. La respiration se ralentit en même temps que les battements cardiaques, et le chien meurt à 4 h. 5, ayant donc eu une survie de 65 minutes.

Autopsie. — La cavité péritonéale ne contient pas de liquide. On vérifie que la ligature a bien porté sur le tronc de la veine porte, à 1 centimètre au-dessous du hile du foie.

Intestin. — Cyanosé, noirâtre avec, par places, des plaques ecchymotiques qui saignent abondamment au moindre contact.

Les veines mésentériques sont énormes et laissent couler du sang en abondance quand on les coupe.

A la section les parois sont épaisses, injectées de sang. La muqueuse est rouge brun très foncé. Il ne s'est épanché cependant qu'une très faible quantité de sang dans la cavité intestinale.

Estomac. — Fortement dilaté, sillonné sur toute sa surface par des arborisations veineuses abondantes, qui se jettent, au niveau des courbures, sur d'énormes troncs veineux ayant le volume d'un crayon.

Les parois sont très épaissies et saignent abondamment à la section. La muqueuse est soulevée par un réseau de veines extrêmement dilatées. Peu de sang dans la cavité stomacale.

Rate. — La rate est énorme et atteint un volume quatre fois plus grand que son volume normal. Elle est noir foncé. Les veines spléniques sont gorgées de sang. Quand on les sectionne, on recueille plus d'un demi-litre de sang. La rate diminue alors de volume mais, tout le liquide une fois écoulé, elle a encore des dimensions doubles de la normale.

Pancréas. — Assez fortement congestionné, rouge foncé à la coupe, notablement augmenté de volume.

Les veines pancréatiques sont très dilatées.

Foie. — Le foie présente une couleur brun jaune.

A la coupe il ne s'écoule que très peu de sang.

Reins. — Pâles et anémiés.

Poumons. — Ils sont très pâles et paraissent lavés. Exsangues.

Cœur. — Mort en systole. Pas de sang dans les cavités cardiaques ni dans les gros vaisseaux.

Obs. IV. — *Ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme : mort en 3 heures.* Chien de forte taille.

Anesthésie. — Injection sous-cutanée avec la solution d'atropomorphine de Dastre. Chloroformisation.

Opération. — Nous avons lié l'aorte par la voie transpleurale. On fait une incision en forme d'H majuscule au niveau de la partie postérieure des derniers espaces intercostaux du côté gauche. On résèque une côte, la 10e ou la 11e, indifféremment ; on ouvre la plèvre et on tombe facilement sur l'aorte qu'on lie au-dessus du diaphragme en passant une soie solide avec une aiguille mousse recourbée.

L'aorte est liée à 3 h. 10.

Au moment où l'on ouvre la cavité pleurale, le chien est pris de dyspnée assez intense, les muqueuses se cyanosent. On pratique des tractions rythmées de la langue. Mais on suture rapidement la plèvre et la paroi est refermée par plusieurs étages de sutures. Aussitôt que la plèvre est refermée, les phénomènes dyspnéiques cessent et le chien se remet bientôt à respirer régulièrement.

3 h. 20. — L'animal est inerte et n'est pas sorti du sommeil chloroformique.

La respiration est régulière et profonde (14 à la minute).

Le cœur bat énergiquement et rapidement (164) ; on recherche la température locale au niveau du train antérieur et du train postérieur et on note les résultats suivants :

Train antérieur : 37°,7, le thermomètre monte péniblement à ce degré.

Train postérieur : 37°.

3 h. 30. Le chien se réveille, mais reste immobile. Il pousse par instants des cris de douleur.

La respiration reste profonde et régulière.

3 h. 40. Les membres antérieurs et le cou deviennent rigides. Les mâchoires sont contractées, l'animal est en orthotonos. On observe un peu partout des secousses fibrillaires.

On peut arriver à vaincre la contracture des membres antérieurs, mais, aussitôt qu'on l'abandonne, le membre se replace dans la rectitude comme mû par un ressort.

Le train postérieur reste absolument flasque.

Respiration toujours régulière et profonde.

4 heures. Le chien paraît souffrir beaucoup plus et pousse par moments de violents cris de douleur. Il est pris de vomissements. Les sphincters sont relâchés, le chien urine et évacue des matières en abondance.

La contracture des pattes de devant semble avoir augmenté, principalement du côté gauche.

4 h. 10. L'animal souffre par crises. Il poussse de violents hurlements, se soulève péniblement sur ses pattes de devant et porte sa tête vers son train de derrière qui semble le siège de ses douleurs.

Dans l'intervalle des paroxysmes douloureux, l'animal reste calme et parvient même à faire quelques pas en se traînant sur son train de derrière.

4 h. 25. L'animal est à peu près dans le même état. Les crises dou-

loureuses reviennent à intervalles irréguliers; dans l'intervalle le chien reste inerte et ne cherche plus à bouger.

La respiration est toujours régulière et profonde.

4 h. 35. Pouls régulier à 144. Respiration un peu plus rapide (26). L'animal est moins éveillé, mais plus calme et paraît moins souffrir. Son train antérieur, son cou et ses mâchoires sont toujours très rigides; les membres postérieurs restent flasques.

5 heures. Le chien est pris d'une attaque convulsive à laquelle participe la moitié antérieure du corps. La tête se rejette en arrière, les muscles masticateurs se contractent violemment; les pattes de devant s'agitent rythmiquement.

5 h. 10. Deuxième crise convulsive. Le début est nettement facial et se fait par les deux côtés simultanément. Les yeux roulent convulsivement dans l'orbite, les narines se dilatent et se resserrent spasmodiquement. Puis les phénomènes gagnent le train antérieur, les pattes de devant s'agitent comme si l'animal voulait galoper. Le train postérieur s'agite à son tour, mais ces secousses ne sont que la transmission des mouvements du train antérieur. Les pattes de derrière restent flasques. Pendant la crise le chien émet quelques gouttes d'urine et des matières fécales. Il bave abondamment.

Après la crise qui a duré à peine un quart de minute la contracture diminue beaucoup dans les membres antérieurs.

5 h. 14. 3e attaque. La crise peut être décomposée de la façon suivante :

1° *Stade facial* (décrit plus haut);

2° *Stade tonique.* La tête, la gueule, le train antérieur et un peu le train postérieur se raidissent;

3° *Stade clonique.* Les mâchoires ont des mouvements successifs d'abaissement et d'élévation, et les dents claquent les unes contre les autres.

Les membres antérieurs sont convulsivement portés en avant, puis en arrière, et dans ce mouvement il y a flexion des différents segments du membre entre eux. Ce sont de véritables mouvements de course. Les membres postérieurs sont bien un peu agités mais cela résulte de la transmission des secousses du reste du corps. Les pattes de derrière restent en extension.

5 h. 17. 4e crise, semblable en tous points à la précédente.

5 h. 20. 5e crise. Les mouvements convulsifs persistent quelques secondes dans les membres antérieurs après cessation de la crise.

La respiration est très profonde : 140 pulsations, 30 à la minute.

Les membres antérieurs sont très rigides. La tête reste fortement rejetée en arrière.

5 h. 24. 6e crise. La tête se renverse beaucoup plus en arrière que dans les crises antérieures. Les mouvements des pattes de devant sont plus violents. Le chien hurle, ce qu'il n'avait pas fait dans les crises antérieures.

5 h. 29. 7e crise. A partir de ce moment les crises deviennent subintrantes. La respiration est spasmodique. Le chien pousse des cris violents. A intervalles éloignés il y a quelques secondes d'accalmie.

5 h. 45. Le chien est en état de mal. Il est contracturé de tous ses muscles.

Il meurt à 6 h. 5.

Autopsie. — A l'ouverture de l'abdomen les viscères apparaissent anémiés, de coloration pâle. L'estomac, l'intestin sont rosés. Le foie est brun pâle.

Rien de particulier dans les organes de la cavité thoracique.

Les poumons sont légèrement congestionnés au niveau des bases.

Le cerveau examiné ne présente rien de spécial.

Obs. V. — *Ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme : mort en 4 heures.* Chien de taille moyenne.

Anesthésie. — Chloroforme.

Opération. — Ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme par le procédé décrit dans l'observation IV. L'opération se fait facilement et le chien la supporte bien ; elle est terminée à 2 h. 32.

2 h. 45. L'animal sort du sommeil chloroformique. Il pousse de violents cris de douleur. Il est paralysé de ses pattes de derrière et commence à se promener à travers la chambre en se traînant péniblement sur son train postérieur. Il boit à plusieurs reprises abondamment.

3 h. L'animal paraît souffrir beaucoup. Il continue à se traîner à travers la chambre sans discontinuer, en poussant des cris plaintifs. Il se traîne un peu plus péniblement, la rigidité envahit peu à peu son train antérieur. Par moments il se couche en s'étendant de préférence sur le côté de son pneumothorax. Il boit encore abondamment.

3 h. 10. L'animal reste étendu sur le flanc. Il présente par intervalles des paroxysmes douloureux, et, entre ces crises, il reste inerte, Au moment où il commence à souffrir, il porte vivement sa tête vers son train postérieur.

3 h. 20. Le chien reste immobile et paraît moins souffrir. La respiration est courte et très rapide, incomptable. Le cœur bat à 120.

3 h. 25. L'animal reste immobile étendu sur le ventre.

La respiration est calme et régulière, mais devient par instants très rapide, pour revenir ensuite à son état primitif. L'animal ne se plaint pas et paraît souffrir beaucoup moins ; cependant il se soulève de temps en temps sur ses pattes de devant et porte la tête vers son train de derrière. Salivation abondante.

3 h. 35. Les pattes de devant se sont raidies. L'animal essaye de se soulever, mais lors de ses efforts, ses pattes se tendent comme des ressorts. Il a la plus grande peine à se traîner et tombe lourdement sur le sol où il reste inerte.

Respiration profonde et irrégulière accélérée (50).

4 h. 15. Respiration calme et profonde (30 à la minute). Le chien s'endort et pousse de temps en temps un gémissement plaintif. Mais il se réveille au bout de quelques minutes et recommence à se traîner péniblement.

4 h. 30. Respiration, 60. Pouls, 100.

L'animal boit abondamment et paraît peu souffrir. Il n'a pas eu jusqu'ici l'ébauche d'une attaque convulsive.

5 h. Même état.

5 h. 30. Le chien paraît toujours peu souffrir. Il reste assis, la respiration est calme; il cherche des caresses. Salivation très abondante.

5 h. 45. Apparition des premiers phénomènes convulsifs. Les pattes de devant et le cou se raidissent, la tête se rejette en arrière. Puis les convulsions cloniques apparaissent; les pattes de devant s'agitent violemment; le corps tout entier est agité.

L'accès dure 20 secondes et correspond absolument au tableau signalé dans l'observation IV.

6 h. *2e crise convulsive*, plus violente que la première, mais durant un peu moins longtemps (15 secondes).

6 h. 15. Les crises convulsives se rapprochent peu à peu. L'animal ne cesse de crier, et au moment où ses attaques le prennent, il pousse de véritables hurlements.

6 h. 25. Les accès deviennent subintrants et de plus en plus violents. La contracture est généralisée à tout le corps.

Le chien est en état de mal et meurt à 6 h. 30 ayant eu une survie de près de 4 heures.

L'autopsie n'a pu être faite.

Obs. VI. — *Ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme. Saignée abondante : mort en 3 h. 15*. Chien de forte taille.

Anesthésie. — Injection sous-cutanée avec la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

12 h. 5. Ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme par notre procédé habituel. L'animal la supporte très bien. La ligature a pu être faite très rapidement et la période dyspnéique qui a suivi l'ouverture de la plèvre a été très courte. On fait une saignée assez abondante à la patte antérieure gauche pour essayer de diminuer la tension sanguine.

L'animal reste à peu près immobile, puis, sorti du sommeil chloroformique, il essaye de se traîner sur son train de derrière. Le chien boit abondamment. Il a par moments des paroxysmes douloureux qui le font crier violemment, et pendant lesquels il porte à plusieurs reprises la tête vers son train de derrière. Dans l'intervalle des accès douloureux le chien s'endort ou bien se promène à travers la chambre en se traînant sur son train de derrière paralysé.

Cet état dure jusqu'à 3 heures.

3 h. 5. L'animal a une crise convulsive violente. Les pattes de devant

se tendent, deviennent absolument rigides. La patte gauche au niveau de laquelle la saignée a été pratiquée est un peu moins tendue. Le tronc est raidi. La tête se soulève rythmiquement et revient frapper le sol. Mais les mouvements ambulatoires des pattes de devant, qui étaient très violents chez les chiens que nous avons opérés les jours précédents, sont beaucoup moins marqués chez l'animal en expérience.

La crise convulsive dure environ 5 minutes sans interruption, puis le chien retombe inerte.

3 h. 20. Le chien a une nouvelle crise convulsive un peu moins violente que la première. Il meurt environ deux minutes après la terminaison de la crise sans phénomènes nouveaux (3 h. 25).

La survie a donc été de 3 h. 1/4.

Autopsie. — Les constatations nécroscopiques sont absolument identiques à celles observées dans les cas précédents.

Les viscères abdominaux sont pâles et anémiés. Les poumons sont le siège d'une congestion modérée au niveau des bases.

Obs. VII. — *Ligature simultanée de la veine porte et de l'aorte : mort en 3 h. 3.* Jeune chien de 2 mois.

Anesthésie. — Injection sous-cutanée avec la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Opération : 3 h. 35. Ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme par la voie transpleurale. Opération faite très rapidement et très bien tolérée par le chien.

3 h. 50. Ligature de la veine porte par le procédé ordinaire.

4 heures. L'animal reste inerte; pas de raideur dans les membres antérieurs. Le cœur bat rapidement. La respiration est irrégulière et revêt à peu près le rythme de Cheyne-Stokes. L'animal a une grande inspiration à la suite de laquelle survient une période d'apnée, puis une série d'inspirations d'amplitude de plus en plus grande, jusqu'à ce que se produise à nouveau une grande inspiration.

Par intervalles on note des paroxysmes douloureux, pendant lesquels le chien essaye de se soulever et pousse de véritables hurlements.

5 h. 20. Le chien est resté sensiblement dans le même état. La respiration est cependant devenue un peu plus régulière. L'animal reste immobile et pousse seulement par intervalles un cri plaintif.

5 h. 30. Des contractions fibrillaires apparaissent dans les membres antérieurs, les membres postérieurs restent inertes.

5 h. 40. Attaque convulsive en tout identique à celles des chiens auxquels on a lié l'aorte seule. Les contractures débutent par les mâchoires, puis se généralisent au tronc et aux membres antérieurs, puis la tête se rejette en arrière et les pattes de devant s'agitent d'arrière en avant, se fléchissant et s'étendant successivement comme si l'animal voulait courir. Les pattes de derrière restent inertes.

La crise dure 1 minute, puis tout rentre dans l'ordre.

5 h. 50. 2e attaque convulsive plus longue et plus violente.

5 h. 55. Quelques secousses convulsives limitées aux membres antérieurs.

5 h. 58. 3e attaque semblable à la 2e.

6 h. 25. Après une période de repos relatif où le chien ne pousse que quelques gémissements, une 4e attaque survient, plus violente que les autres. Les membres, la tête s'agitent frénétiquement. Les yeux convulsés semblent jaillir hors de l'orbite.

6. h. 27. 5e attaque durant 1 minute.

Ensuite l'animal n'a plus eu d'attaques convulsives.

La respiration et les battements cardiaques se sont progressivement ralentis, et le chien est mort à 6 h. 53. Donc : survie de 3 h. 3.

Autopsie. — On s'assure, en ouvrant la cavité abdominale, que la ligature a bien porté sur le tronc de la veine porte à 1 centimètre environ au-dessous du hile du foie.

L'intestin et *l'estomac* sont anémiés.

La rate a son volume normal et sa coloration habituelle.

Le foie est anémié. La surface de section est d'une couleur brun clair.

Cœur. — L'animal est mort en systole et le cœur contient des caillots agoniques.

Poumons. — Un peu de congestion aux bases.

Cerveau. — L'autopsie n'ayant pu être faite que le lendemain de la mort, le cerveau est déjà altéré et ramolli, et on ne peut affirmer s'il y a eu, ou non, de l'œdème cérébral.

Obs. VIII. — *Ligature simultanée de la veine porte et de l'aorte : mort en 2 h. 32.* Chien de forte taille.

Anesthésie. — Injection sous-cutanée avec la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Opération : 2 h. 20. Ligature de l'aorte par la voie transpleurale. Le chien a une dyspnée intense au moment de l'ouverture de la plèvre, et on pratique des tractions rythmées. Aussitôt après la suture faite, l'animal respire mieux, et la respiration ne tarde pas à devenir tout à fait régulière.

2 h. 36. Ligature de la veine porte par le procédé ordinaire.

2 h. 45. Le chien est sorti du sommeil chloroformique. Il pousse des gémissements et des cris de douleur. Il cherche à se soulever et porte la tête vers son train de derrière. Les pattes de devant s'agitent et cette agitation contraste avec l'immobilité absolue du train postérieur. L'animal a des intervalles de crises douloureuses et des périodes de repos relatif pendant lesquelles il se traîne péniblement sur le sol.

L'animal reste dans cet état pendant environ 45 minutes, puis, épuisé en apparence, s'étend sur le sol et reste immobile et muet.

3 h. 45. Des contractions fibrillaires apparaissent au niveau du tronc et des membres antérieurs qui sont rigides, contracturés. Elles

font absolument défaut aux membres postérieurs qui sont dans la résolution absolue. Ceux-ci en outre sont notablement plus froids que les membres antérieurs.

L'animal reste un certain temps dans cet état, sans modification appréciable. La respiration est profonde et régulière. Les battements cardiaques un peu affaiblis et accélérés, mais toujours réguliers.

4 heures. Le chien est toujours dans le même état. Il ne présente de crises douloureuses qu'à de rares intervalles. Il pousse à ce moment des cris violents. Mais entre les crises il reste absolument inerte et muet.

4 h. 30. 1re crise convulsive. — Tout d'abord on observe une contracture absolue au niveau de la tête, du tronc, et des membres antérieurs qui, lorsqu'on les fléchit de force, se détendent comme un ressort. Les mâchoires sont fortement appliquées l'une contre l'autre par les muscles masticateurs contracturés. Puis la tête se rejette violemment en arrière; les yeux roulent dans leur orbite; les mâchoires s'ouvrent et se ferment alternativement : les dents claquent violemment les unes contre les autres. Les membres antérieurs sont agités de mouvements rythmiques, simulant ceux que le chien ferait pour galoper.

L'accès dure environ 1 minute, puis tout revient à l'état primitif. La respiration reste cependant accélérée pendant quelques minutes. On remarque de plus qu'à la suite de l'accès convulsif, toute raideur a disparu des membres antérieurs. Cette rigidité réapparaît d'ailleurs au bout de quelques minutes.

4 h. 45. 2e crise convulsive. — En tout identique à la précédente, sauf que la violence des convulsions est un peu plus grande. Cette attaque dure un peu plus longtemps que la précédente, puis l'animal redevient complètement inerte. Pendant la crise le chien pousse de véritables hurlements.

5 h. 10. L'animal est immobile et calme, paraissant peu souffrir. La respiration est un peu ralentie et présente quelques irrégularités.

5 h. 15. La respiration se ralentit considérablement (1 respiration toutes les 25 secondes). Le pouls est à 160.

5 h. 18. La mort survient sans phénomènes convulsifs.

La survie a donc été de 2 h. 32 minutes.

Autopsie. — *On constate que, malgré le soin apporté à la recherche du tronc de la veine porte, le tronc n'était pas constitué au niveau où a porté la ligature. La veine pancréatico-duodénale se jetait dans la veine porte à 5 ou 6 millimètres au-dessus de la ligature.*

L'intestin et *l'estomac* sont anémiés.

La rate a son volume normal, mais paraît plus congestionnée que les autres viscères.

Le *pancréas* a son aspect normal.

Le foie est de couleur *brun clair*, sa surface de section est pâle.

Les organes thoraciques : le cœur, les poumons, ne présentent aucun caractère particulier.

Obs. IX. — *Ligature simultanée de la veine porte et de l'aorte; saignée : mort en 3 h. 35 minutes.* Chien de taille moyenne.

Anesthésie. — Chloroforme.

Opération. — *2 h. 55.* Ligature de l'aorte par la voie transpleurale. Opération rapidement faite et bien supportée.

3 h. 10. Ligature de la veine porte par le procédé ordinaire.

3 h. 30. Le chien se réveille et pousse des cris de douleur et porte à plusieurs reprises la tête vers son train de derrière. La raideur envahit rapidement les membres antérieurs. Le chien se traîne péniblement sur son train de derrière qui est absolument inerte, en poussant des cris lamentables.

4 heures. L'animal reste maintenant couché; et pousse continuellement des gémissements de douleur.

Il fait par moments de pénibles efforts pour se soulever, mais retombe lourdement. La respiration est ample et régulière, le pouls à 80. La raideur semble avoir diminué dans les membres antérieurs.

Les pattes de devant sont de nouveau raides et tendues comme des ressorts. Le train postérieur est froid, inerte et flasque.

L'animal reste immobile et s'endort par instants, mais son sommeil est entrecoupé de cris de douleur. Il finit par se réveiller et boit abondamment.

Le chien fait des efforts violents pour se relever et marcher, mais il ne tarde pas à retomber et il reste immobile. Les pattes de devant sont dans une rigidité absolue; la mâchoire est fortement contracturée.

5 heures. On essaye de saigner le chien pour voir si cette déplétion sanguine amènera un arrêt ou au moins un ralentissement dans les phénomènes convulsifs. On retire environ 200 c. cubes de sang par une saignée de la jugulaire. Après l'opération le chien semble très calme et s'endort : ses pattes de devant sont toujours très rigides ainsi que sa mâchoire.

5 h. 30. On essaye de faire boire le chien, qui fait des efforts violents pour se relever sans pouvoir y parvenir. On le soulève, mais il refuse la boisson qu'on lui offre et retombe comme une masse. Il parvient enfin à se relever et se traîne sur son derrière en poussant des cris aigus, puis retombe dans son sommeil. La respiration est très calme. Le cœur bat à 70. Les membres et le tronc sont contracturés.

6 heures. Le chien est pris d'une *attaque convulsive.* Le début est identique à celui que nous avons observé dans les cas précédents. La mâchoire se contracte, les pattes de devant se tendent, la nuque se raidit. L'animal est dans un état de rigidité complète. Puis la tête se renverse en arrière, les yeux roulent convulsivement; les mâchoires sont agitées de mouvements spasmodiques; les pattes de devant se mettent en mouvement, se fléchissent, puis s'étendent en avant comme si le chien voulait galoper.

La crise dure 1 minute puis tout rentre dans le calme.

6 h. 30. 2e crise convulsive identique à la précédente, salivation abondante.

6 h. 45. 3e crise plus violente : les convulsions se généralisent et l'animal meurt.

Autopsie. — La ligature a bien porté sur le tronc de la veine porte à 1 centimètre au-dessous du hile du foie.

L'aorte était liée immédiatement au-dessus du diaphragme.

Tous les viscères de l'abdomen sont profondément anémiés.

Les organes du thorax n'ont aucun caractère particulier. Le poumon est très légèrement congestionné. Le cœur est mort en systole et contient des caillots agoniques.

Obs. X. — *Ligature simultanée de la veine porte et de l'aorte; saignée : mort en 3 heures 25 minutes.* — Chien de forte taille. Très vigoureux.

Anesthésie. — Injection sous-cutanée avec la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Opération. — *2 h. 35. Ligature de l'aorte* par la voie transpleurale. Opération rapidement faite et bien supportée.

2 h. 55. Ligature de la veine porte.

3 h. 5. L'animal se réveille. Il crie continuellement, tourne sur lui-même et essaye de se relever sans y parvenir. La rigidité envahit rapidement les pattes de devant.

La respiration est accélérée. Le cœur bat régulièrement à 100.

On fait une saignée assez abondante (250 c.c. environ) à la jugulaire.

3 h. 15. L'animal se traîne péniblement à travers la salle. Il pousse sans discontinuer des hurlements de douleur.

4 heures. L'animal souffre un peu moins. Il a des alternatives de calme, entrecoupées de paroxysmes douloureux. Il finit par se coucher sur le côté et s'endormir.

4 h. 30. L'animal est absolument inerte, étendu sur le côté opéré, et pousse seulement par instants de petits cris plaintifs.

Respiration 25, pouls 80.

5 heures. L'animal reste dans le même état. Pas de phénomènes convulsifs. Les pattes de devant sont raides et tendues.

5 h. 20. Il se produit quelques secousses convulsives au niveau du cou et des muscles masticateurs. La tête se soulève spasmodiquement et retombe lourdement sur le sol.

On essaye de donner un peu de chloroforme pour voir si les phénomènes convulsifs s'atténueront. En effet, les convulsions cessent. La contracture diminue progressivement d'intensité et finit par disparaître. Par intervalles, il y a bien quelques secousses au niveau de la tête et des membres antérieurs, mais le chien dort paisiblement.

5 h. 35. Injection de 1 centigramme de morphine. — Le chien continue à dormir, mais sa respiration semble devenir irrégulière, puis elle s'accélère considérablement (114 à la minute).

5 h. 40. On cesse le chloroforme. Le chien n'a plus à ce moment aucun mouvement convulsif. La respiration se ralentit et devient très irrégulière (45). Les pattes de devant ne sont pas raides, mais la mâchoire est fortement contracturée, puis la raideur réapparaît peu à peu dans les membres antérieurs.

5 h. 50. Une crise convulsive intense se produit. La tête reste rejetée en arrière et immobile, mais les pattes de devant sont agitées de mouvements désordonnés. On redonne du chloroforme, mais la respiration se ralentit immédiatement dans des proportions considérables, et on cesse l'administration du narcotique.

Le chien meurt à 5 h. 55.

AUTOPSIE. — La ligature de la veine porte a porté sur le tronc à 1 centimètre au-dessous du hile.

L'aorte est liée à 2 centimètres au-dessus du diaphragme.

Tous les viscères ds la cavité abdominale sont pâles et anémiés.

L'intestin, l'estomac, la rate, le foie ont une coloration beaucoup plus claire que normalement.

Les reins sont particulièrement anémiés.

Dans la cavité thoracique on note un peu de congestion au niveau de la base des deux poumons.

Le cœur est mort en systole et renferme des caillots agoniques.

OBS. XI. — *Ligature de la veine porte : injection de sérum artificiel dans la veine fémorale : mort en 1 h. 55 minutes.* — Chien de forte taille.

Anesthésie. — Injection sous-cutanée de la solution d'atropo-morphine de Dastre. Chloroformisation.

Opération. — On dénude la veine fémorale gauche et on introduit la canule métallique d'un appareil pour injections intra-veineuses.

Ligature de la veine porte par le procédé ordinaire.

2 heures. La veine porte est liée : l'animal sort du sommeil chloroformique et reste inerte, poussant simplement par instants de faibles gémissements. Il respire régulièrement et le cœur bat fortement.

On pratique immédiatement l'injection de sérum artificiel : on opère sous une très faible pression, et néanmoins le liquide pénètre dans le système circulatoire.

2 h. 20. Le sérum s'écoule toujours très bien. Les muqueuses commencent à se décolorer nettement. L'animal reste immobile et ne crie plus. La respiration est bonne (15 à la minute); le pouls assez rapide (100).

2 h. 40. L'anémie des muqueuses a considérablement augmenté. La rate est accessible à la palpation. A mesure que le sérum s'écoule dans le système circulatoire, on voit l'abdomen augmenter progressivement de volume et les parois se distendre.

L'animal est visiblement saigné : néanmoins le cœur continue à battre énergiquement, et à peu près régulièrement. Les sphincters sont relâchés : l'animal émet de l'urine et des matières fécales qui sont

d'abord de coloration normale, puis, quelque temps après, apparaissent parsemées de filets de sang.

3 h. 20. Le chien est sensiblement dans le même état. La respiration s'accélère. L'animal évacue des matières absolument sanglantes.

3 h. 40. — A ce moment l'abdomen est extrêmement distendu. Le ventre est ballonné, les parois rigides, et il est impossible de percevoir la rate qu'on sentait très bien au début de l'expérience, tant la tension est grande.

Par la bouche s'écoule un mince filet de sang provenant manifestement des voies digestives.

Le chien présente des bâillements ininterrompus. La respiration s'accélère de plus en plus, et devient hatelante. Le cœur est affolé, le sérum s'écoule plus difficilement.

3 h. 50. L'animal est pris de spasmes respiratoires convulsifs très violents. Le ventre est tendu à éclater.

3 h. 55. La respiration se ralentit et la mort survient.

A ce moment la quantité de sérum injecté atteignait 7 litres.

Autopsie. — L'autopsie est pratiquée immédiatement. Elle nous montre des lésions identiques à celles que nous avons observées à la suite de la ligature simple de la veine : avec cette différence qu'elles sont ici beaucoup exagérées.

Intestin. — Absolument noir, distendu au maximum. La muqueuse est cyanotique, tendue à éclater. La moindre érosion laisse couler du sang en abondance. Le sang d'ailleurs s'est épanché en assez forte quantité dans la cavité intestinale.

Estomac. — Distendu extrêmement, les arborisations vasculaires que dessinent les veines sur sa surface péritonéale sont masquées en partie par la coloration ecchymotique, violacée, noire même par endroits. Les gros troncs veineux qui longent les courbures atteignent le volume d'un crayon. A la section, la paroi se montre extraordinairement épaissie ; quand on la coupe, il s'écoule un véritable flot de sang.

La cavité viscérale contient du sang en abondance.

Rate. — Énorme, noire, déborde en avant la ligne médiane et atteint des dimensions certainement quadruples de la normale. Les veines spléniques sont extrêmement dilatées et leur section amène l'écoulement d'une quantité de sang qui dépasse un 1/2 litre.

Pancréas. — Fortement congestionné. Rouge brun, saignant à la section.

Foie. — Le foie tranche sur les organes abdominaux par sa coloration claire. Il est brun pâle, et, à la coupe, il ne s'écoule pas une goutte de sang.

Reins. — Complètement anémiés.

Poumons. — Ils sont extrêmement pâles, paraissant littéralement lavés. En coupant les vaisseaux il s'écoule un liquide faiblement teinté en rose.

Cœur. — Le myocarde est pâle, visiblement anémié. Les parois des ventricules sont lavées. Le cœur ainsi que les gros vaisseaux contiennent exclusivement une sérosité légèrement rosée, et tout le sang semble s'être réfugié dans le système veineux tributaire de la veine porte.

OBS. XII. — *Ligature de la veine porte. Transfusion sanguine : mort en 2 h. 20 minutes.*

Anesthésie. — On prend deux chiens d'assez forte taille, très vigoureux, qui reçoivent une injection sous-cutanée d'atropo-morphine de Dastre et sont ensuite chloroformés, et fixés l'un à côté de l'autre sur la table d'opération.

On dénude les vaisseaux fémoraux des deux animaux. Tout d'abord le chien n° I qui devra fournir le sang reçoit dans sa veine fémorale une injection d'une solution aqueuse de peptone de Witte, calculée à raison de 0 gr. 60 par kilogrammes d'animal, afin de rendre son sang incoagulable.

Quant au chien n° II, nous lui lions la veine porte par le procédé habituel.

Cette ligature est terminée à 4 heures et la paroi est refermée. Aussitôt après nous procédons à la transfusion; nous employons dans ce but un tube de caoutchouc terminé à chacune de ses extrémités par un trocart assez gros. Nous réunissons ainsi l'*artère fémorale* du chien n° I avec la *veine fémorale* du n° II. Cette opération est terminée à 4 h. 15 minutes, et nous pouvons nous assurer que le sang s'écoule très bien.

Nous remarquons que le chien n° II ne présente nullement les symptômes qui suivent habituellement la ligature de la veine porte. Les muqueuses restent bien colorées. Il respire largement, son cœur bat bien. L'animal ne paraît ressentir aucun trouble de son opération. C'est au contraire le chien n° I qui se comporte comme si sa veine porte était liée. Les muqueuses de la bouche, du palais, de la langue se décolorent rapidement. Les sphincters sont relâchés : l'animal urine et émet des matières fécales. La respiration s'accélère et devient bientôt palpitante. Des bâillements apparaissent, accompagnés bientôt de spasmes respiratoires violents. Le cœur s'affole et le chien meurt à 4 h. 50 absolument saigné à blanc.

On supprime à ce moment le tube qui a servi à la transfusion.

La veine fémorale du chien n° II est liée et l'animal abandonné à lui-même.

Pendant une demi-heure environ le chien n° II reste dans le même état, respirant largement, ne se décolorant que peu. Puis à partir de 5 h. 20 commencent à apparaître les symptômes qui accompagnent habituellement la ligature de la veine porte, et ces symptômes se déroulent exactement de la même manière et dans le même ordre que chez le chien n° I — qui n'avait pas eu sa veine liée.

Les deux tableaux observés successivement étaient exactement super-

posables. Un peu avant sa mort, le chien n° II évacua une certaine quantité de sang par la bouche et par l'anus. La moit survint à 6 h. 20. La survie avait donc été de 2 h. 20 minutes.

Autopsie. — *Chien n° I*. — Tous les viscères sont complètement anémiés. L'animal est saigné à blanc.

Chien n° II. — La cavité péritonéale ne contient pas de liquide. On vérifie la ligature de la veine porte; elle a bien intéressé le tronc du vaisseau à 1 centimètre environ du hile du foie.

Intestin. — La surface peritonéale est violacée, noirâtre, avec de larges placards hémorrhagiques, qui saignent abondamment à la moindre érosion. A la section, les paroisse se montrent considérablement épaissies et infiltrées de sang. La cavité intestinale renferme une assez grande quantité de sang.

Estomac. — Extrêmement dilaté. La surface péritonéale présente une coloration diffuse d'un violet noir sur laquelle les petites veines très distendues, se dessinent en arborisations bleuâtres. Au niveau des courbures les troncs veineux collecteurs, gorgés de sang, atteignent le volume d'une grosse plume d'oie.

A la section, les parois gastriques apparaissent tiès épaissies et gorgées de sang. La muqueuse est noire. Une abondante quantité de sang s'est épanchée dans la cavité du viscère.

Rate. — Énorme. Triple au moins de son volume normal. Coloration noir foncé. Les veines qui sortent du hile sont dilatées au maximum, et, quand on les coupe, il s'écoule une quantité de sang atteignant 500 c. cubes. Le volume de la rate diminue à mesure que le sang s'écoule.

Pancréas. — Fortement congestionné, mais de volume à peu près normal. A la coupe, le parenchyme est d'un rouge sombre, violacé par places.

Foie. — Le foie fait opposition par sa pâleur avec les organes qui l'environnent. Il est brun jaune clair. En faisant la coupe de l'organe, il ne s'écoule pas de sang.

Reins. — Pâles, complètement anémiés.

Poumons. — Ils sont blancs comme d'ailleurs tous les organes de la cavité thoracique. Les vaisseaux pulmonaires ne contiennent pas de sang.

Cœur. — Le myocarde est pâle, anémié. Les cavités du cœur sont comme lavées. Le cœur, comme d'ailleurs tous les gros vaisseaux qui en partent, est absolument vide de sang.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

I. **Étude sur quelques effets de la toxine typhique chez le chien** (*Revue de médecine*, 1897, p. 905-925), par **R. Lépine** et **B. Lyonnet.**

II. **Sur les effets de la toxine typhique chez le chien** (2e mémoire, *id.*, 1898, p. 854-886, avec 6 planches), par **les mêmes.**

III. **Étude sur l'infection typhique chez le chien** (*id.*, 1899, p. 577-597), par **les mêmes.**

ANALYSE FAITE PAR LES AUTEURS

I. — Dans notre premier travail nous nous sommes servis de plusieurs bacilles d'Eberth recueillis dans la rate de typhiques vivants ou après leur décès. Les cultures employées, naturellement pures, ont été presque toujours obtenues sans passage sur le cobaye. Elles ont été, le plus souvent, stérilisées par le chauffage à 58° pendant une heure. Dans certains cas où nous avons injecté de très grosses doses de culture, très rapidement mortelles, nous nous sommes dispensés de la stérilisation, car, dans ces cas, les effets de l'intoxication sont si foudroyants qu'ils ne laissent pas à l'infection le temps de se produire.

Comme chez plusieurs chiens, l'action toxique de ces cultures virulentes n'a pas été sensiblement plus énergique que celle des cultures stérilisées, nous avons eu la preuve que le chauffage, pendant une heure à 58°C., ne diminue pas d'une manière appréciable l'activité de la toxine.

Les principaux résultats obtenus dans ce premier travail pour lequel une vingtaine de chiens ont été employés, sont les suivants :

1° Innocuité absolue ou quasi absolue de l'*ingestion* de grande quantité de culture stérilisée, alors même qu'on y ajoute de fortes doses de bicarbonate de soude pour neutraliser le suc gastrique ;

2° Production d'une hyperthermie plus ou moins considérable après l'injection d'une dose convenable de culture stérilisée sous la peau ou dans les veines. (C'est seulement dans les cas où la mort est survenue très rapidement qu'il y a eu tendance (légère) à l'hypothermie.) On peut distinguer deux modes d'ascension thermique : dans l'un, elle est rapide, la température monte à 40°,5 environ, une heure tout au plus

après l'introduction de la substance toxique dans la veine; dans l'aure la température ne s'élève pas d'un degré en une heure, de sorte qu'il faut quatre heures au moins après l'injection intra-veineuse pour que la courbe atteigne son maximum (moins élevé d'ailleurs que dans le cas précédent).

3° Rougeur considérable de l'intestin grêle, surtout du duodénum, et aussi du gros intestin, observée à l'autopsie des chiens ayant succombé à l'injection de toxine.

4° Production (rare d'ailleurs) d'une phlébite oblitérante dans la veine qui a reçu à plusieurs reprises la culture même *stérilisée*, de sorte qu'on peut se trouver dans l'impossibilité, après plusieurs injections, d'en faire une nouvelle. Cette lésion n'est pas une *thrombose*, mais bien un épaississement des parois veineuses allant jusqu'à la quasi-oblitération. Elle est à rapprocher de l'artérite qui a été étudiée chez les typhiques.

II. — Notre second mémoire est consacré exclusivement à l'étude des effets de l'injection intra-veineuse de culture de bacille typhique, *toujours* stérilisée par le chauffage à 58° C. pendant une heure. Nous avons ainsi stérilisé deux litres de culture qui ont été partagés entre un grand nombre de petits ballons soigneusement bouchés et conservés à la glacière. Pendant 4 mois consécutifs, nous nous sommes servis pour nos expériences (faites sur plus de 40 chiens) de cette même culture stérilisée, et il nous a paru qu'elle n'avait pas varié d'une manière sensible[1].

Cette culture stérilisée a été injectée dans une veine chez une trentaine de chiens neufs, à dose variable. Dix-huit ont succombé après une injection unique; aucun n'a résisté à une dose supérieure à 0 c.c. 9 par kilog.; plusieurs ont succombé à une dose inférieure à 0 c.c. 5 par kilog. quelques-uns même à une dose de 0 c.c. 2. En somme, de cette série nous avons pu conclure que la résistance individuelle du chien vis-à-vis de la toxine typhique varie du simple au quintuple.

La seconde série comprend les chiens, au nombre d'une douzaine, qui ont résisté à une ou plusieurs injections de culture stérilisée. Comme chaque injection leur conférait un certain degré d'immunisation, plusieurs de ces chiens ont résisté à une dose égale ou supérieure à 1 c.c. par kilog. Un (Exp. 19) après 8 injections faites dans l'espace de moins d'une minute, à doses croissantes, a résisté à l'injection intraveineuse de 6 c.c. par kilog.

1. Il y a quelques semaines, c'est-à-dire 18 mois après la mise en ballons de cette culture stérilisée, nous avons pu constater qu'elle a perdu quelque peu de sa toxicité : un chien d'ailleurs très vigoureux, métis, a en effet résisté à l'injection intra-veineuse de 1 c.c.; mais il a été tellement malade pendant 2 jours qu'on croyait sa mort certaine.

L'étude des symptômes observés, après l'injection intra-veineuse de toxine chez 40 chiens environ (en faisant entrer en ligne de compte un certain nombre de ceux qui nous ont servi pour notre premier travail) nous a permis de constater les faits suivants :

Tout d'abord, troubles cardiaques; le plus souvent, ralentissement des battements du cœur, quelquefois avec irrégularités, le plus souvent avec renforcement très marqué, rarement il existe de l'accélération. En tous cas, peu de temps après l'injection, le symptôme fondamental est la diminution de la tension artérielle.

Viennent ensuite des vomissements glaireux, puis des besoins de défécation; enfin de la diarrhée accompagnée souvent de ténesme très apparent et de coliques. Le moment de son apparition, ainsi que son intensité, varient suivant la dose injectée. Quand celle-ci est très forte, la diarrhée devient rapidement sanguinolente [1].

Dans les cas graves, la mort survient en peu d'heures. Vers la fin de la vie la proportion du sucre du sang baisse beaucoup.

Très rarement il y a des convulsions, seulement dans les cas très graves. Mais fréquemment, au bout de quelques heures après l'injection, il y a une dyspnée notable.

Quant à la température, nous avons précisé et complété les indications fournies par notre premier mémoire :

Chez 16 chiens qui ont succombé rapidement, la température ne s'est que très peu élevée, et même, dans plusieurs cas, il y a eu des abaissements marqués. Il ne faut d'ailleurs pas croire que l'élévation de la température soit corrélative de la survie : nous avons vu 6 chiens succomber après avoir eu une hyperthermie assez marquée. Mais le cas général est que les chiens qui survivent à une forte dose de toxine ont une élévation de température assez prononcée.

Enfin nous avons étudié d'une manière particulière la leucocytose chez nos animaux :

Chez nos chiens, avant toute injection, nous avons trouvé un nombre moyen de leucocytes d'environ 20 000, avec des variations allant de 9 000 à 25 000 et même davantage.

6 chiens ayant reçu de la toxine entre 8 et 10 heures du matin et morts avant la nuit ont présenté une diminution marquée du nombre des leucocytes.

7 chiens injectés de même, et morts dans la nuit, ont eu, pour la plupart, une augmentation du nombre des leucocytes.

Enfin tous les chiens qui ont résisté à l'injection ont eu le lendemain au moins, une leucocytose très marquée.

1. Plus récemment nous avons expérimenté une culture stérilisée au moins aussi toxique que celle qui a servi aux expériences de ce mémoire et qui tuait les chiens sans leur donner la diarrhée et sans produire de rongeur de l'intestin. Pour une raison qui nous échappe, la toxine de cette culture ne s'éliminait pas par l'intestin.

Action protectrice de la rate. — D'après un expérimentateur belge, M. Albert Mille (de Bruxelles), la pulpe de rate *saine* favorise la virulence du bacille typhique. Sans vouloir contester l'exactitude de cette proposition (sur laquelle nous reviendrons ultérieurement), nous pouvons dire que l'extrait aqueux de rate d'un chien relativement immunisé peut, injecté préventivement, à dose d'ailleurs assez forte, préserver le cobaye contre une injection mortelle de toxine typhique : l'extrait d'*un* gramme d'une telle rate pourrait préserver environ 4 kilogr. d'animal. L'action de l'extrait de foie est moindre; quant au sérum d'un chien immunisé, il semble moins actif encore.

L'ablation de la rate faite immédiatement avant l'injection toxique ne diminue pas sensiblement, ni n'augmente la résistance de l'animal. Le chauffage de la rate recommandé par l'un de nous pour exalter ses fonctions [1] nous a au contraire donné un résultat fort net :

Nous avons réalisé ce chauffage de la manière suivante :

L'organe sorti de l'abdomen, après une petite incision, est entouré de compresses aseptiques imbibées d'eau salée à 40° C. Puis le tout est recouvert d'une sorte de couvercle métallique de forme appropriée, à double paroi, entre lesquelles circule un courant d'eau très chaude. On règle cette circulation de manière que la température de la couche superficielle de la rate, sur laquelle on applique un thermomètre, ne dépasse pas 44° C. [2]. Les choses étant ainsi disposées et la rate chauffée depuis un temps variable, nous injectons une quantité de toxine fatalement mortelle (nous avons vu plus haut que notre culture stérilisée tuait infailliblement un chien *neuf* à la dose de 1 c.c. par kilog). Or dans plusieurs expériences, nous avons obtenu la survie de chiens dans ces conditions. Il paraît donc certain que le chauffage de la rate, tel que nous l'avons pratiqué, a exercé une action antitoxique favorable.

III. — Le mémoire suivant a été exclusivement consacré à des tentatives d'infection typhique chez le chien, qui ont été, partiellement au moins, couronnées de succès.

Introduction de culture virulente dans la cavité intestinale. — L'ingestion simple de quantités même colossales de culture virulente est tout à fait infructueuse : contrairement à d'autres expérimentateurs (Frenkel et Otto) nous n'avons pas observé que le sérum de nos chiens, ayant

1. Voir Lépine (*C. R. de la Société de Biologie*, 1898).

2. Il est difficile de dire quelle est la température des couches un peu plus profondes de la rate. Il est probable qu'elle dépasse sensiblement la température du centre de l'organe qui, vraisemblablement, vu l'activité de la circulation, n'est que peu augmentée pendant la durée du chauffage (1 à 2 heures). Quant à la température centrale de l'animal elle ne s'élève pas sensiblement, l'échauffement du sang de la veine splénique et de la paroi abdominale étant contre-balancé et au delà par le refroidissement causé par l'immobilité de l'animal maintenu sur le dos.

ingéré de la culture virulente, présentât le pouvoir agglutinant. L'introduction de la culture directement dans le duodénum, à l'aide d'une fine aiguille, après laparotomie, ne nous a pas paru beaucoup plus efficace. Nous avons au contraire obtenu la réaction agglutinante du sérum après avoir introduit 20 c.c. de culture dans l'intestin grêle, entre deux ligatures fortement serrées[1].

Dans une autre série d'expériences, nous avons pratiqué une anse par le procédé de Thiry et injecté dans cette anse, par le bout libre, des quantités aussi considérables que possible de culture. En procédant de cette manière, nous avons obtenu une infection *locale :* la muqueuse de l'anse s'est ulcérée au bout de quelques jours et a produit des lésions ressemblant à celles de la fièvre typhoïde de l'homme. On peut affirmer de plus que l'infection s'est généralisée ; car nous avons observé de la diarrhée et un amaigrissement considérable ; le sérum présentait un pouvoir agglutinant énergique, enfin il y a eu de la fièvre, mais *pas continue*, comme chez l'homme et à l'autopsie de nos animaux, nous avons trouvé une augmentation considérable de volume des ganglions mésentériques, mais dans l'intestin (l'anse de Thiry naturellement exceptée) aucune lésion appréciable. Aussi avons-nous fait remarquer que ces expériences étaient absolument en opposition avec la théorie de Sanarelli qui considère les lésions ulcéreuses de l'intestin typhique comme le résultat de l'élimination de la toxine. Il est incontestable, vu l'infection générale de nos animaux, qu'il devait s'éliminer de la toxine par l'intestin, et cependant nous n'avons trouvé de lésion que dans l'anse infectée.

Injection de culture virulente dans une veine mésaraïque. — Chez une douzaine de chiens nous avons injecté une certaine quantité de culture dans une veine mésaraïque. Les symptômes observés n'ont pas été différents, comme intensité ou comme durée, de ceux qui sont la conséquence de l'injection de culture stérilisée. Il est à remarquer que la fièvre n'a existé que le jour de l'infection, au moins dans l'immense majorité de nos expériences. Au bout d'un temps variant de quelques heures à plusieurs jours les animaux ont succombé, ou ont été sacrifiés, et nous avons ensemencé des tubes de bouillon avec quelques gouttes de liquide puisé dans les différents organes. Sauf quelques cas exceptionnels, que nous avons mis de côté, les tubes ensemencés nous ont donné une culture *pure* de bacille *d'Eberth*, et dans tous les cas (sauf une seule exception), l'ensemencement a été positif avec la rate et le foie, tandis qu'avec les autres organes, cet ensemencement a été assez souvent négatif. Le sang lui-même nous a donné toujours ce dernier résultat, sauf dans les cas où il a été prélevé peu après l'injection

1. Ces ligatures, comme on sait, produisent en peu de jours la section de l'intestin et tombent dans la cavité intestinale, de telle sorte que la continuité du calibre de l'intestin se rétablit et que, généralement, l'animal survit parfaitement à cette opération.

intra-veineuse. Il est à noter aussi que *sauf dans les premières heures*, l'ensemencement des reins a été le plus souvent négatif[1].

Injection sous la séreuse intestinale. — Dans une autre série, nous avons injecté la culture dans la paroi de l'intestin sous la séreuse afin de pénétrer dans les voies lymphatiques; les résultats nous ont paru à peu près les mêmes que dans le cas précédent : 7 fois sur 7 nous avons eu avec la rate un ensemencement positif; dans le foie nous l'avons obtenu 5 fois sur 7 et dans la moelle osseuse 3 fois sur 5; mêmes résultats négatifs quant aux reins.

Injection dans une veine de la patte. — Chez 8 chiens nous avons injecté la culture dans une veine de la grande circulation. Même résultat que dans les cas précédents. Les jours suivants, on retrouve constamment, ou à peu près, le bacille dans la rate et dans le foie, puis dans la moelle osseuse, beaucoup moins constamment dans les autres organes. Le bacille ne *paraît* pas se multiplier d'une manière bien évidente dans les organes, sauf probablement dans la rate (et dans le foie ?). En tous cas il n'y constitue pas un *foyer* d'infection Eberthienne.

Injection de culture dans la trachée. — Il en est autrement si on injecte une dose un peu forte de culture dans la trachée, au moyen d'une fine canule, sans trachéotomie. Il se produit une broncho-pneumonie[2] et, le plus souvent, après la fièvre qui suit l'injection et qui est d'origine toxique, il s'établit, vers le quatrième ou le cinquième jour, une fièvre continue, d'intensité et de durée d'ailleurs variables.

(*A suivre.*)

Le parasite de la malaria, par **R. Koch** (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXIII, n° 1, p. 1 à 24, 1899).

Depuis la découverte de l'hématozoaire de la malaria par Laveran, on a appris à connaître plusieurs variétés de ce parasite :

1° Le parasite de la fièvre quarte;

2° Celui de la fièvre tierce. Les caractères distinctifs de ces deux variétés ont été donnés par Golgi;

3° Celui de la fièvre des tropiques (R. Koch) déjà signalé sous le nom de parasite de la fièvre estivo-automnale par les auteurs italiens (Marchiafava et ses élèves).

En dehors de l'organisme humain on connaît encore 3 variétés :

4° Le parasite des singes (R. Koch);

5° Le *Proteosoma Grassii*, découvert par Grassi dans le sang des oiseaux et étudié par Labbé;

1. La moelle des os n'a pas été prise dans cette série.
2. Voir notre note sur les lésions histologiques observées dans ces cas (*Archives de médecine expérimentale*, 1899, p. 549).

6° L'*Halteridium Danilewskyi*, étudié par Danilewsky et par Labbé.

L'auteur a principalement rapporté dans ce travail le résultat de ses recherches sur les hématozoaires des oiseaux.

Halteridium Danilewskyi. — Ce parasite s'observe non seulement chez les oiseaux des pays tropicaux, mais encore chez ceux des régions septentrionales. Les tentatives d'inoculation à des oiseaux sains de sang contenant cet hématozoaire sont jusqu'ici restées sans résultat. Contrairement à ce qui s'observe dans les diverses variétés d'hématozoaires de la malaria, les formes de reproduction endogène, par division, n'ont jamais été constatées pour l'*Halteridium*. Au contraire le processus de reproduction exogène est facile à suivre. On distingue des parasites munis ou dépourvus de flagelles, représentant des formes sexuelles différentes, qui s'unissent, pour aboutir aux aspects vermiformes.

Proteosoma Grassii. — Cet hématozoaire ne se rencontre que chez les oiseaux des pays méridionaux. Mais le sang renfermant ce parasite, inoculé à des oiseaux sains, réalise aisément l'infection.

Tandis que l'*Halteridium* pénètre le globule rouge sans modifier la situation de son noyau, le *Proteosoma* refoule ce noyau à la périphérie, en déplaçant son axe, parfois il le détruit complètement. Les formes de multiplication endogène par scissiparité sont fréquentes; on a alors des aspects très analogues à ceux qui se rencontrent dans la fièvre des tropiques.

Les aspects vermiformes de reproduction exogène ne se voient pas dans le sang pris directement chez l'oiseau. Mais ils s'observent en examinant le sang recueilli dans l'estomac des moustiques qui ont piqué ces oiseaux, à condition qu'il y ait séjourné 12 à 15 heures au moins. Ces parasites vermiformes sont plus minces et plus longs que les formes correspondantes de l'*Halteridium*.

Les affirmations de Ross se sont trouvées confirmées par les observations de l'auteur qui a constaté deux fois l'infection malarique d'oiseaux sains à la suite de la piqûre de ces moustiques. Koch n'a pu retrouver le parasite dans les larves, ni dans les œufs de ces insectes.

En terminant il fait remarquer que les formes jeunes, en anneau, des parasites de la fièvre tierce et de la fièvre quarte, se distinguent des formes identiques de la malaria des tropiques par le fait qu'on voit à côté de gros parasites pigmentés.

H. B.

Un hématozoaire du singe semblable au parasite de la malaria,
par **H. Kossel** (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXIII, n° 1, p. 25 à 32, 1899).

Ce parasite a été découvert par R. Koch dans le sang de singes de l'Afrique et des Indes. Il ne se transmet pas par inoculation et ne semble donner lieu à aucun phénomène morbide chez les animaux dont le sang

en est infecté. Cependant si on a l'occasion de pratiquer l'autopsie d'un singe dont le sang renferme cet hématozaire, on constate une infiltration pigmentaire très marquée de la rate.

Les aspects morphologiques du parasite se rapprochent beaucoup de ceux des hématozoaires de la malaria humaine.

On observe des formes avec ou sans flagelles. En colorant par le bleu de méthylène, on voit que certains parasites se colorent très peu tandis que les autres se colorent vivement et sont granuleux. Ce sont là des formes sexuelles différentes, qui concourent à la reproduction exogène du parasite. Le processus de celle-ci n'a pu être observé sous le microscope.

Il est probable que la multiplication de cet hématozoaire peut aussi être endogène et procéder par division. Mais l'auteur n'a pu faire aucune constatation confirmant cette hypothèse. Il y a là un trait de ressemblance frappant avec l'*Halteridium*.

On n'a pu encore déterminer si les singes, dont le sang contenait ce parasite, provenaient de régions où se rencontrait la malaria.

H. B.

Recherches bactériologiques et expérimentales sur la bile, par **Eug. Frænkel et P. Krause** (*Zeitschr. f. Hygiene*, XXIII, n° 1, p. 97-110, 1899).

L'auteur s'est proposé dans ce travail de contrôler par un grand nombre d'observations les travaux des auteurs (Naunyn et Quincke, Gilbert et Girode, Dupré, Létienne, etc.) qui ont fait des recherches bactériologiques sur la bile. Il a recueilli 130 échantillons différents de bile prise aseptiquement dans la vésicule, 128 fois sur des cadavres et 2 fois chez des opérés. Les ensemencements sont restés stériles dans 105 cas, ils étaient positifs dans 25.

L'auteur déduit de ses observations que les variations de temps écoulées entre la mort et l'autopsie n'ont pas d'influence sur la teneur en bactéries de la bile.

Dans les maladies aiguës (pneumonie, diphtérie, scarlatine, érysipèle, endocardites, angines gangreneuses, septicémies, phlegmons), la bile est le plus souvent stérile, et lorsqu'elle ne l'est pas, elle ne contient pas généralement le microbe spécifique de la maladie en cause. Cependant dans un cas de fièvre typhoïde le bacille d'Eberth s'était multiplié dans la bile. Il est probable que pareil fait est de règle dans les infections où le microbe se développe, surtout au niveau du tube digestif (fièvre typhoïde, choléra).

Certaines affections chroniques du foie ne paraissent pas provoquer l'apparition de bactéries dans la bile; car celle-ci s'est toujours montrée stérile dans 7 cas de cirrhose hépatique.

Dans 16 cas de lithiase biliaire, la bile contenait 11 fois des microbes (5 fois le bactérium coli commune, 2 fois un streptocoque, 1 fois un diplocoque lancéolé, dans les autres cas des bactéries indéterminées).

La bile s'infecte aisément au cours des péritonites (4 fois sur 7) et chez les sujets ayant succombé après une opération abdominale (3 fois sur 8).

Chez des tuberculeux la bile ne contenait de microbes ayant donné des cultures positives que 3 fois sur 36 cas. Mais 11 échantillons de bile, dont les cultures étaient restées négatives, furent inoculés dans le péritoine de cobayes et provoquèrent 5 fois une infection tuberculeuse.

La bile humaine, considérée comme milieu de culture, favorise le développement du bacille du côlon, du vibrion cholérique, du staphylocoque pyogène doré et du bacille pyocyanique. Les résultats sont moins bons avec le bacille de la diphtérie et le streptocoque. C'est enfin un milieu de culture défavorable au diplocoque lancéolé.

L'auteur s'est assuré expérimentalement que la virulence des bacilles de la fièvre typhoïde et de la diphtérie ne s'affaiblissait pas après qu'ils avaient été cultivés dans la bile.

Des doses assez élevées de bile semblent complètement inoffensives. Car des cobayes ont bien supporté l'introduction de 1 à 4 centimètres cubes de bile stérile dans le péritoine.

Il en a été de même pour deux chiens dont l'un a reçu dans la cavité abdominale, deux jours de suite, 4 centimètres cubes de bile et l'autre en une seule fois 6 centimètres cubes. Ces expériences semblent bien démontrer que la rupture de la vésicule ne peut provoquer de péritonite, à la condition qu'elle ne contienne que de la bile stérile.

H. B.

Action des basses températures de l'hiver sur les bacilles de la peste et de la diphtérie, par **M. V. Kasansky** (*Centralb. f. Bakter.*, n° 4, p. 122).

D'après Gabritschewsky, Wladimiroff, Kressling et Gladin, les bacilles de la peste peuvent supporter un refroidissement artificiel de 22° C. pendant 2 heures, ou un froid naturel variant de 0° à 20° C. pendant 12 à 40 jours.

Pendant l'hiver 1897-98, qui fut très rude, l'auteur a recherché l'action du froid sur les bacilles de la peste et de la diphtérie, avec des cultures exposées à l'air extérieur, mais abritées du soleil et de la neige.

Le 6 novembre 1897, furent mis en expérience 15 tubes de culture de la peste dans le bouillon, qui étaient restés 2 jours à 37°.

Les tubes 1 et 2 furent examinés après 9, 32 et 35 jours, le tube 3, après 33 jours; ces cultures étaient toutes restées vivantes, bien qu'elles eussent subi une température de 24° et qu'elles eussent été congelées.

Les cultures des tubes 4 et 5 furent trouvées mortes le 30 mars 1898. Dans les tubes 6 à 15, ainsi que dans les tubes 1 à 3, les bacilles étaient morts, sauf dans une culture, qui avait résisté.

Le 9 décembre 1897, 3 cultures de peste sur agar, âgées de 7 à 20 jours, furent exposées au froid extérieur. La culture 1 fut vérifiée 8 fois après 13, 14, 32, 37, 49, 69, 81 jours et même après 4 mois; les bacilles étaient restés vivants.

Au bout de 6 mois cette culture était morte. Les 2 autres cultures survivaient encore après 5 mois ou 5 mois 1/2 d'exposition au froid. Toutes trois avaient subi une température de 31° C. et étaient restées 4 mois congelées; l'une d'elles avait été dégelée, puis congelée à nouveau 8 fois.

Le 28 décembre 1897, 7 cultures de peste sur agar âgées de 16 à 24 jours furent exposées au froid. L'une d'elles était encore vivante au bout de 4 mois. Les 6 autres cultures étaient mortes au bout de ce temps.

Abel a observé en 1875 que pendant 86 jours, des cultures de bacille diphtérique résistèrent à la température de l'hiver, qui descendit jusqu'à 23°,5 C.

L'auteur a fait, parallèlement à cette étude de l'influence du froid sur le bacille de la peste, des expériences analogues sur le bacille de la diphtérie.

Le 4 novembre 1897, 16 tubes de cultures dans le bouillon de bacilles diphtériques âgés de 7 à 30 jours, furent placés à l'extérieur. Elles étaient encore vivantes l'une après 53 jours, une autre après 118 jours; toutes, sauf une seule, étaient mortes au bout de six mois. La température minima était descendue jusqu'à 33°,8 C.

Wladimiroff et Kressling avaient observé une diminution marquée de la virulence du bacille de la peste, après son exposition pendant 6 jours à une température variant de 3° à 18°.

L'auteur a renouvelé cette recherche sur une culture de bacilles de la peste, exposée pendant 5 mois au froid de l'hiver alors que la température était descendue jusqu'à 31° C. Ces bacilles ne tuaient plus la souris qu'après 14 jours, alors que la même dose de bacilles non exposés au froid tuaient cet animal au bout de 2 ou 3 jours.

H. B.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XI

MÉMOIRES ORIGINAUX

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME XI

Pages.

F

G

H

I

L

M

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME XI

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. CHAMEROT et RENOUARD, 19, rue des Saints-Pères, — 38505.

